

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-504252

(P2007-504252A)

(43) 公表日 平成19年3月1日(2007.3.1)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>CO7D 413/04</b> (2006.01)	CO7D 413/04 CSP	4CO63
<b>CO7D 471/04</b> (2006.01)	CO7D 471/04 1O4Z	4CO65
<b>CO7D 413/14</b> (2006.01)	CO7D 413/14	4CO72
<b>CO7D 519/00</b> (2006.01)	CO7D 519/00 311	4CO86
<b>A61K 31/437</b> (2006.01)	CO7D 471/04 1O6C	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 204 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2006-525520 (P2006-525520)	(71) 出願人	598032106
(86) (22) 出願日	平成16年9月7日 (2004.9.7)		バーテックス ファーマシューティカルズ
(85) 翻訳文提出日	平成18年4月27日 (2006.4.27)		インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/029094		VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
(87) 国際公開番号	W02005/028475		アメリカ合衆国 マサチューセッツ O2
(87) 国際公開日	平成17年3月31日 (2005.3.31)		139-4242, ケンブリッジ, ウ
(31) 優先権主張番号	60/500,199		ェーバリー ストリート 130
(32) 優先日	平成15年9月4日 (2003.9.4)		130 Waverly Street,
(33) 優先権主張国	米国 (US)		Cambridge, Massachu
(31) 優先権主張番号	60/527,907		setts O2139-4242, U
(32) 優先日	平成15年12月8日 (2003.12.8)		. S. A.
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100078282
			弁理士 山本 秀策
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 プロテインキナーゼのインヒビターとして有用な組成物

## (57) 【要約】

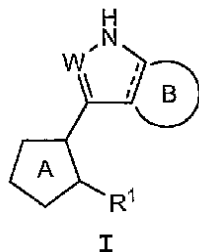
本発明は、プロテインキナーゼのインヒビターとして有用な化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。本発明はまた、有効量の化合物、および薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクルを含む、組成物に関する。本発明はまた、種々の疾患、状態および障害の処置において有用な上記化合物を含む薬学的に受容可能な組成物およびその組成物を使用する方法を提供する。本発明はまた、c-Met、GSK3、JAK、SYK、KDR、FLT-3、c-Kit、Aurora、またはTAK-1キナーゼ活性を阻害する方法を提供する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I の化合物：

## 【化 1】



10

またはその薬学的に受容可能な塩であって、ここで：

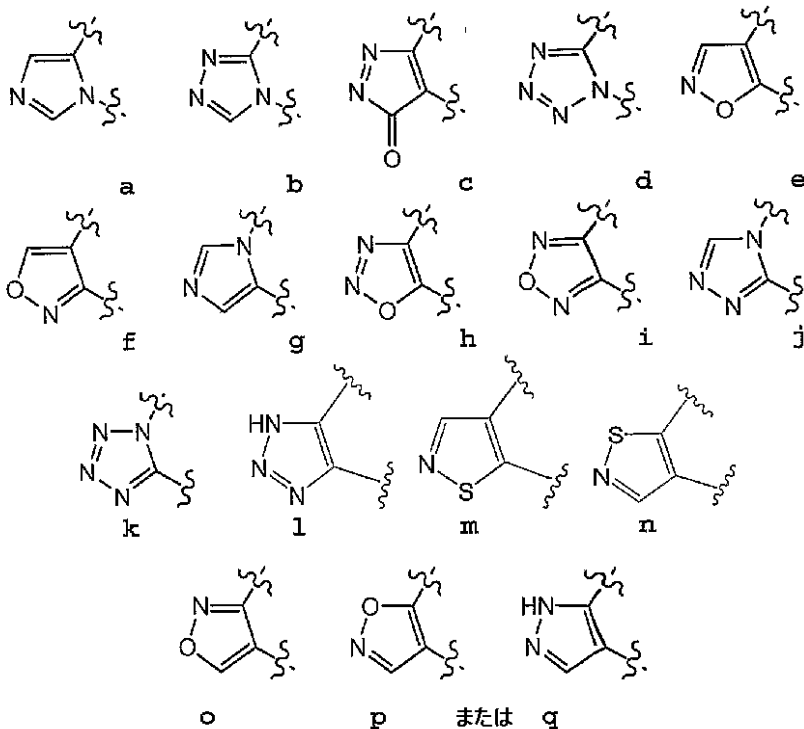
W は、C H または N であり；

環 B は、必要に応じて置換された 5 ～ 6 員のヘテロアリール環であり、該環は、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される 0 ～ 3 個のヘテロ原子を有し；

R<sup>1</sup> は、0 ～ 3 個の窒素を有する、必要に応じて置換された 6 員のアリール環であり；  
そして

環 A は、以下：

## 【化 2】



20

30

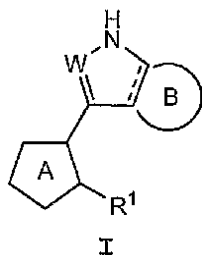
から選択される必要に応じて置換された環である、化合物。

40

## 【請求項 2】

式 I の化合物：

## 【化 3】



またはその薬学的に受容可能な塩であって、ここで：

Wは、CHまたはNであって、ここで該Hは、必要に応じて(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキルまたはNH<sub>2</sub>で置き換えられ；

環Bは、必要に応じて置換された5員または6員のアリール環、ヘテロアリール環、あるいは複素環式環であり、該環は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される0 ~ 3個のヘテロ原子を有し；

R<sup>1</sup>は：

必要に応じて置換された6 ~ 10員のアリール環、または5 ~ 10員のヘテロアリール環であって、該環は、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0 ~ 3個のヘテロ原子を有する、環、

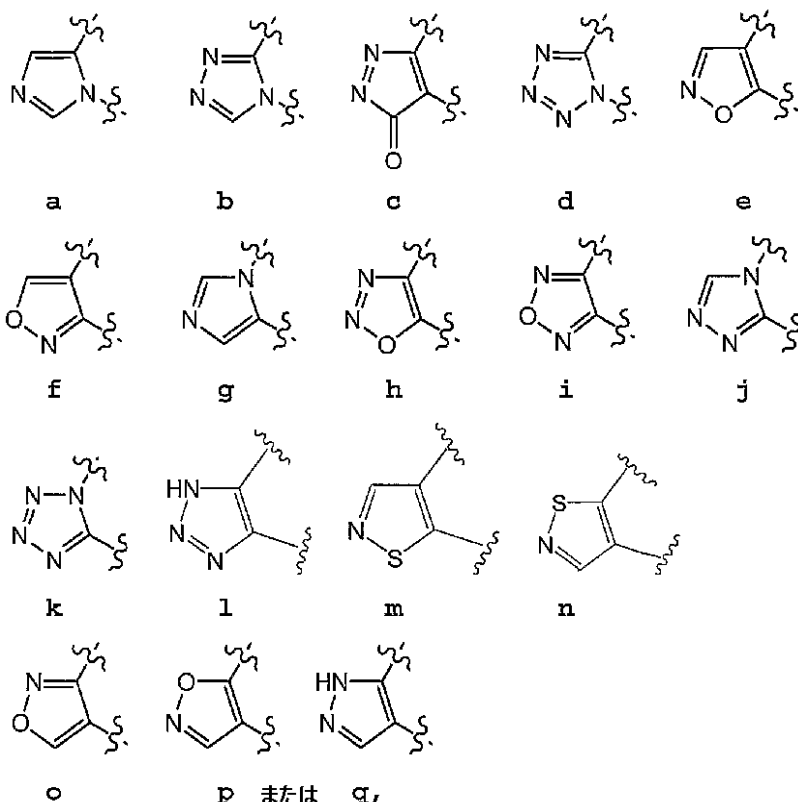
6 ~ 10員のアリール環または5 ~ 10員のヘテロアリール環で置換された - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> 脂肪族)、あるいはC<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> 脂環式環、または複素環式環であって、該環は、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0 ~ 3個のヘテロ原子を有し、各々の脂肪族および各環は、必要に応じて置換されている、脂肪族または環、あるいは、

必要に応じて置換されたC<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> 脂環式、

であり；

環Aは、以下：

## 【化 4】



より選択される必要に応じて置換された環であり、

各々のアリールまたはヘテロアリールは、必要に応じて1つ以上の $R^3$ 基で置換され、ここで $R^3$ は、ハロゲン； $-B(OH)_2$ ； $-R^0$ ； $-OR^0$ ； $-SR^0$ ；1,2-メチレンジオキシ；1,2-エチレンジオキシ； $-CO_2$  ( $C_1 \sim 4$  脂肪族)；必要に応じて置換された5～6員の複素環式環；必要に応じて $R^0$ で置換されたフェニル；必要に応じて $R^0$ で置換された $-O$  (フェニル)；必要に応じて $R^0$ で置換された $-(CH_2)_{1 \sim 2}$  (フェニル)；必要に応じて $R^0$ で置換された $-CH=CH$  (フェニル)； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-NHR^0$ ； $-N(R^0)_2$ ； $-NR^0C(O)R^0$ ； $-NR^0C(S)R^0$ ； $-NR^0C(O)N(R^0)_2$ ； $-NR^0C(S)N(R^0)_2$ ； $-NR^0CO_2R^0$ ； $-NR^0NR^0C(O)R^0$ ； $-NR^0NR^0C(O)N(R^0)_2$ ； $-NR^0NR^0CO_2R^0$ ； $-C(O)C(O)R^0$ ； $-C(O)CH_2C(O)R^0$ ； $-CO_2R^0$ ； $-C(O)R^0$ ； $-C(S)R^0$ ； $-C(O)N(R^0)_2$ ； $-C(S)N(R^0)_2$ ； $-OC(O)N(R^0)_2$ ； $-OC(O)R^0$ ； $-C(O)N(OR^0)R^0$ ； $-C(NOR^0)R^0$ ； $-S(O)_2R^0$ ； $-S(O)_3R^0$ ； $-SO_2N(R^0)_2$ ； $-S(O)R^0$ ； $-NR^0SO_2N(R^0)_2$ ； $-NR^0SO_2R^0$ ； $-N(OR^0)R^0$ ； $-C(=NH)-N(R^0)_2$ ；または $-(CH_2)_{0 \sim 2}NHC(O)R^0$ 、であり；

$R^0$ の各々の独立した出現例は、水素、 $C_1 \sim 6$  脂肪族、5～10員のヘテロアリール環または複素環式環、フェニル、 $-O$  (フェニル)、 $-CH_2$  (フェニル)、5員の複素環式環から選択され；

$R^0$ の各々の基は、必要に応じてJで置換され、ここで、Jは、アリール、フェニル、ヘテロアリール、 $NH_2$ 、 $NH$  ( $C_1 \sim 4$  脂肪族)、 $N$  ( $C_1 \sim 4$  脂肪族) $_2$ 、 $NH$  ( $CH_2$ ) フェニル、ハロゲン、 $-NH SO_2$  ( $C_1 \sim 4$ ) 脂肪族、 $-NH CO_2$  ( $C_1 \sim 4$  脂肪族)、 $C_1 \sim 4$  脂肪族、 $OH$ 、 $O$  ( $C_1 \sim 4$  脂肪族)、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $CO_2H$ 、 $-CO$  (5～6員の複素環式環)、5～6員の複素環式環、 $-CO_2$  ( $C_1 \sim 4$  脂肪族)、 $-O$  (ハロ $C_1 \sim 4$  脂肪族)、またはハロ ( $C_1 \sim 4$  脂肪族)であるか、あるいは、

Jの各々の基は、必要に応じてJ'で置換され、J'は、 $NH_2$ 、 $NH$  ( $C_1 \sim 4$  脂肪族)、 $N$  ( $C_1 \sim 4$  脂肪族) $_2$ 、 $NH$  ( $CH_2$ ) フェニル、ハロゲン、 $-NH SO_2$  ( $C_1 \sim 4$  脂肪族)、 $-NH CO_2$  ( $C_1 \sim 4$  脂肪族)、 $C_1 \sim 4$  脂肪族、 $OH$ 、 $O$  ( $C_1 \sim 4$  脂肪族)、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $CO_2H$ 、 $-CO$  (5～6員の複素環式環)、5～6員の複素環式環、 $-CO_2$  ( $C_1 \sim 4$  脂肪族)、 $-O$  (ハロ $C_1 \sim 4$  脂肪族)、またはハロ ( $C_1 \sim 4$  脂肪族)であり、J'基の各々は、必要に応じて $C_1 \sim 4$  脂肪族、ハロゲンで置換され、該J'の $C_1 \sim 4$  脂肪族基の各々は、非置換であり；

2つの $R^0$ は、各々が結合している1個または複数の原子と一緒にあって、5～8員の複素環式環、アリール環、またはヘテロアリール環、あるいは3～8員のシクロアルキル環を形成し、該環は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される0～3個のヘテロ原子を有し；

各々の脂肪族基、またはヘテロ脂肪族基、あるいは非芳香族の複素環式環は、必要に応じて $R^3$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNHR^*$ 、 $=NN(R^*)_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHC O_2$  (アルキル)、 $=NNH SO_2$  (アルキル)、または $=NR^*$ で置換され、

各々の $R^*$ は、水素または必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$  脂肪族から独立して選択され、ここで、該 $R^*$ の脂肪族基上の必要に応じた置換基は、5～6員の複素環式環、ヘテロアリール、アリール、 $NH_2$ 、 $NH SO_2 R^*$ 、 $NH$  ( $C_1 \sim 4$  脂肪族)、 $N$  ( $C_1 \sim 4$  脂肪族) $_2$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$  脂肪族、 $OH$ 、 $O$  ( $C_1 \sim 4$  脂肪族)、 $CO$  (5～6員の複素環式環)、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2$  ( $C_1 \sim 4$  脂肪族)、 $O$  (ハロ $C_1 \sim 4$  脂肪族)、またはハロ ( $C_1 \sim 4$  脂肪族)から選択され、該 $R^*$ の $C_1 \sim 4$  脂肪族基の各々は非置換であり；そして

非芳香族の複素環式環の各々の窒素は、必要に応じて、 $-(C_1 \sim 6$  脂肪族) $_2$ 、 $-R^+$ 、 $-N(R^+)_2$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-CO_2R^+$ 、 $-C(O)C(O)R^+$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^+$ 、 $-SO_2R^+$ 、 $-SO_2N(R^+)_2$ 、 $-C(=S)N(R^+)_2$ 、 $-C(=NH)-N(R^+)_2$ 、または $-NR^+SO_2R^+$ で置換され；

$R^+$ は、水素、必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$  脂肪族、必要に応じて置換されたフェ

ニル、必要に応じて置換された - (O) フェニル、必要に応じて置換された - CH<sub>2</sub> (フェニル)、必要に応じて置換された - (CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub> (フェニル) ; 必要に応じて置換された - CH=CH (フェニル) ; あるいは非置換の 5 ~ 6 員のヘテロアリール環、または複素環式環であって、該環は、酸素、窒素または硫黄から独立して選択された 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有し、ここで、R<sup>+</sup> の該脂肪族基または該フェニル環上の必要に応じた置換基は、NH<sub>2</sub>、NH (C<sub>1-4</sub> 脂肪族)、N (C<sub>1-4</sub> 脂肪族)<sub>2</sub>、ハロゲン、C<sub>1-4</sub> 脂肪族、OH、O (C<sub>1-4</sub> 脂肪族)、NO<sub>2</sub>、CN、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub> (C<sub>1-4</sub> 脂肪族)、O (ハロ C<sub>1-4</sub> 脂肪族)、またはハロ (C<sub>1-4</sub> 脂肪族) から選択され、該 R<sup>+</sup> の C<sub>1-4</sub> 脂肪族基の各々は、非置換であるか、あるいは、

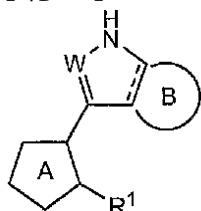
2 つの R<sup>+</sup> は、各々が結合している 1 個または複数の原子と一緒にあって、5 ~ 8 員のヘテロシクリル環、アリール環、またはヘテロアリール環、あるいは 3 ~ 8 員のシクロアルキル環を形成し、該環は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する、化合物。

10

### 【請求項 3】

式 I の化合物 :

### 【化 5】



20

またはその薬学的に受容可能な塩であって、ここで :

W は、CH、CNH<sub>2</sub>、または N であり ;

環 B は、必要に応じて置換された 5 員または 6 員のアリール環、ヘテロアリール環、または複素環式環であって、該環は、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有し ;

環 B は、必要に応じて 1 つ以上のオキソ、ハロゲン、- OH、- OR<sup>0</sup>、- NHR<sup>0</sup>、N (R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>、5 ~ 6 員の複素環式環、- COO (C<sub>1-4</sub> 脂肪族)、- B (OH)<sub>2</sub>、- CO (5 ~ 6 員の複素環式環)、アリール、ヘテロアリール、および R<sup>0</sup> で置換され、

30

各々の R<sup>0</sup> は、H であるか、あるいは必要に応じてフェニル、NH<sub>2</sub>、NH (C<sub>1-4</sub> 脂肪族)、NH (CH<sub>2</sub>) フェニル、N (C<sub>1-4</sub> 脂肪族)<sub>2</sub>、ヘテロアリール、- NH SO<sub>2</sub> (C<sub>1-4</sub> 脂肪族)、ハロゲン、必要に応じて置換された - CO (5 ~ 6 員の複素環式環)、必要に応じて置換された 5 ~ 6 員の複素環式環、COO 脂肪族、および OH で独立して置換された C<sub>1-6</sub> 脂肪族であり ;

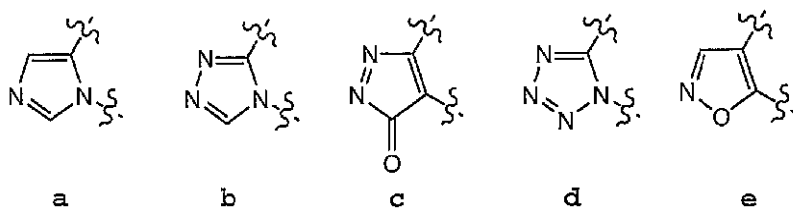
R<sup>1</sup> は、0 ~ 3 個の窒素原子を有する必要に応じて置換された 6 員のアリール環またはヘテロアリール環、(C<sub>1-4</sub> 脂肪族) - アリール環、C<sub>1-6</sub> 脂肪族であり、

R<sup>1</sup> は、1 つ以上のハロゲンまたは - OR<sup>0</sup> で必要に応じて置換され、ここで、各々の R<sup>0</sup> は、C<sub>1-4</sub> 脂肪族であり ;

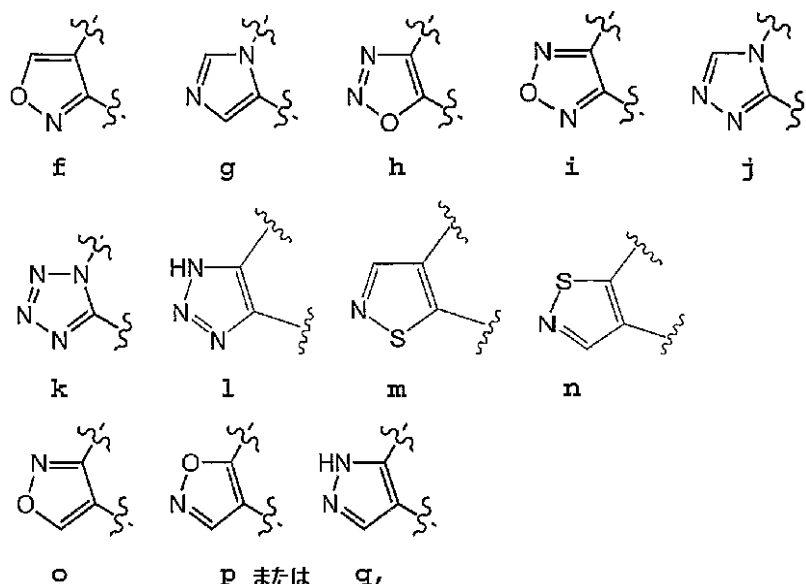
環 A は、以下 :

40

### 【化 6】



## 【化 7】



10

から選択される必要に応じて置換された環であり、

ここで、環 A は、必要に応じてオキソ、 $-OH$ 、 $NH_2$ 、または  $-CH_3$  で置換され；

20

そして  
 各々のアリールまたはヘテロアリールは、必要に応じて 1 つ以上のハロゲン； $-R^O$ ； $-OR^O$ ； $-SR^O$ ；1, 2 - メチレンジオキシ；1, 2 - エチレンジオキシ；必要に応じて  $R^O$  で置換されたフェニル；必要に応じて  $R^O$  で置換された  $-O$  (フェニル)；必要に応じて  $R^O$  で置換された  $-(CH_2)_{1-2}$  (フェニル)；必要に応じて  $R^O$  で置換された  $-CH=CH$  (フェニル)； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-N(R^O)_2$ ； $-NR^O C(O)R^O$ ； $-NR^O C(S)R^O$ ； $-NR^O C(O)N(R^O)_2$ ； $-NR^O C(S)N(R^O)_2$ ； $-NR^O CO_2 R^O$ ； $-NR^O NR^O C(O)R^O$ ； $-NR^O NR^O C(O)N(R^O)_2$ ； $-NR^O NR^O CO_2 R^O$ ； $-C(O)C(O)R^O$ ； $-C(O)CH_2 C(O)R^O$ ； $-CO_2 R^O$ ； $-C(O)R^O$ ； $-C(S)R^O$ ； $-C(O)N(R^O)_2$ ； $-C(S)N(R^O)_2$ ； $-OC(O)N(R^O)_2$ ； $-OC(O)R^O$ ； $-C(O)N(OR^O)R^O$ ； $-C(NOR^O)R^O$ ； $-S(O)_2 R^O$ ； $-S(O)_3 R^O$ ； $-SO_2 N(R^O)_2$ ； $-S(O)R^O$ ； $-NR^O SO_2 N(R^O)_2$ ； $-NR^O SO_2 R^O$ ； $-N(OR^O)R^O$ ； $-C(=NH) - N(R^O)_2$ ；または  $-(CH_2)_{0-2} NH C(O)R^O$  で置換され；

30

$R^O$  の各々の独立した出現例は、水素、必要に応じて置換された  $C_{1-6}$  脂肪族、必要に応じて置換された 5 ~ 9 員のヘテロアリール環または複素環式環、フェニル、 $-(O)$  フェニル、 $-CH_2$  (フェニル)、必要に応じて置換された  $-O$  (5 ~ 6 員の複素環式環)、または必要に応じて置換された  $-CH_2$  (5 ~ 6 員の複素環式環) から選択され；

$R^O$  の脂肪族基は、必要に応じて  $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$  脂肪族)、 $N(C_{1-4}$  脂肪族) $_2$ 、ハロゲン、 $C_{1-4}$  脂肪族、 $OH$ 、 $O(C_{1-4}$  脂肪族)、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $CO_2 H$ 、 $CO_2 (C_{1-4}$  脂肪族)、 $O$  (ハロ  $C_{1-4}$  脂肪族)、またはハロ ( $C_{1-4}$  脂肪族) で置換され、該  $R^O$  の  $C_{1-4}$  脂肪族基の各々は、非置換であるか、あるいは、

40

2 つの  $R^O$  は、各々が結合している 1 個または複数の原子と一緒にあって、5 ~ 8 員のヘテロシクリル環、アリール環、またはヘテロアリール環、あるいは 3 ~ 8 員のシクロアルキル環を形成し、該環は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有し；

各々の脂肪族基、またはヘテロ脂肪族基、あるいは非芳香族の複素環式環は、必要に応じて、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNHR^*$ 、 $=NN(R^*)_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHC(O)_2$  (アルキル)、 $=NNHSO_2$  (アルキル)、複素環式環、 $-OH$ 、 $-CH_2 OH$

50

、 $\text{NHR}^*$ 、 $\text{N}(\text{R}^*)_2$ 、 $\text{CO}$ （複素環式環）、 $\text{R}^*$ 、 $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^*$  または  $=\text{NR}^*$  で置換され、

各々の  $\text{R}^*$  は、水素または必要に応じて置換された  $\text{C}_1 \sim 6$  脂肪族から独立して選択され、該  $\text{R}^*$  の脂肪族基上の必要に応じた置換基は、5～6員の複素環式環、ヘテロアリール、アリール、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^*$ 、 $\text{NH}(\text{C}_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})$ 、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})_2$ 、ハロゲン、 $\text{C}_1 \sim 4$  脂肪族、 $\text{OH}$ 、 $\text{O}(\text{C}_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})$ 、 $\text{CO}$ （5～6員の複素環式環）、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2(\text{C}_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})$ 、 $\text{O}(\text{ハロ}\text{C}_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})$ 、またはハロ $(\text{C}_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})$  から選択され、ここで該  $\text{R}^*$  の  $\text{C}_1 \sim 4$  脂肪族基の各々は、非置換であり；そして

非芳香族の複素環式環の各々の窒素は、必要に応じて  $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ 脂肪族})_2$ 、 $-\text{R}^+$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^+$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^+$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、または  $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{R}^+$  で置換され；

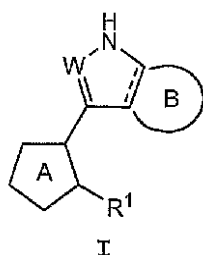
$\text{R}^+$  は、水素、必要に応じて置換された  $\text{C}_1 \sim 6$  脂肪族、必要に応じて置換されたフェニル、必要に応じて置換された  $-(\text{O})$  フェニル、必要に応じて置換された  $-\text{CH}_2$ （フェニル）、必要に応じて置換された  $-(\text{CH}_2)_{1 \sim 2}$ （フェニル）；必要に応じて置換された  $-\text{CH}=\text{CH}$ （フェニル）；あるいは非置換の5～6員のヘテロアリール環、または複素環式環であって、該環は、酸素、窒素または硫黄から独立して選択された1～4個のヘテロ原子を有し、ここで、該  $\text{R}^+$  の脂肪族基またはフェニル環上の必要に応じた置換基は、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}(\text{C}_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})$ 、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})_2$ 、ハロゲン、 $\text{C}_1 \sim 4$  脂肪族、 $\text{OH}$ 、 $\text{O}(\text{C}_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2(\text{C}_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})$ 、 $\text{O}(\text{ハロ}\text{C}_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})$ 、またはハロ $(\text{C}_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})$  から選択され、該  $\text{R}^+$  の  $\text{C}_1 \sim 4$  脂肪族基の各々は、非置換であるか、あるいは、

2つの  $\text{R}^+$  は、各々が結合している1個または複数の原子と一緒にあって、5～8員のヘテロシクリル環、アリール環、またはヘテロアリール環、あるいは3～8員のシクロアルキル環を形成し、該環は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される0～3個のヘテロ原子を有する、化合物。

#### 【請求項4】

式Iの化合物：

#### 【化8】



またはその薬学的に受容可能な塩であって、ここで：

Wは、 $\text{CH}$ 、 $\text{CNH}_2$ 、またはNであり；

環Bは、必要に応じて置換された5員または6員のアリール環、ヘテロアリール環、または複素環式環であって、該環は、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0～3個のヘテロ原子を有し；

環Bは、必要に応じて1つ以上のオキソ、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^0$ 、 $-\text{NHR}^0$ 、 $\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、5～6員の複素環式環、 $-\text{COO}(\text{C}_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})$ 、 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{CO}$ （5～6員の複素環式環）、アリール、ヘテロアリール、および  $\text{R}^0$  で置換され、

各々の  $\text{R}^0$  は、Hであるか、あるいは必要に応じてフェニル、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}(\text{CH}_2)$  フェニル、 $\text{NH}(\text{C}_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})$ 、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})_2$ 、ヘテロアリール、 $\text{COO}$  脂肪族、 $-\text{NH}\text{SO}_2(\text{C}_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})$ 、ハロゲン、必要に応じて置換された  $-\text{CO}$ （5～6員の複素環式環）、必要に応じて置換された5～6員の複素環式環、および  $\text{OH}$  で

10

20

30

40

50

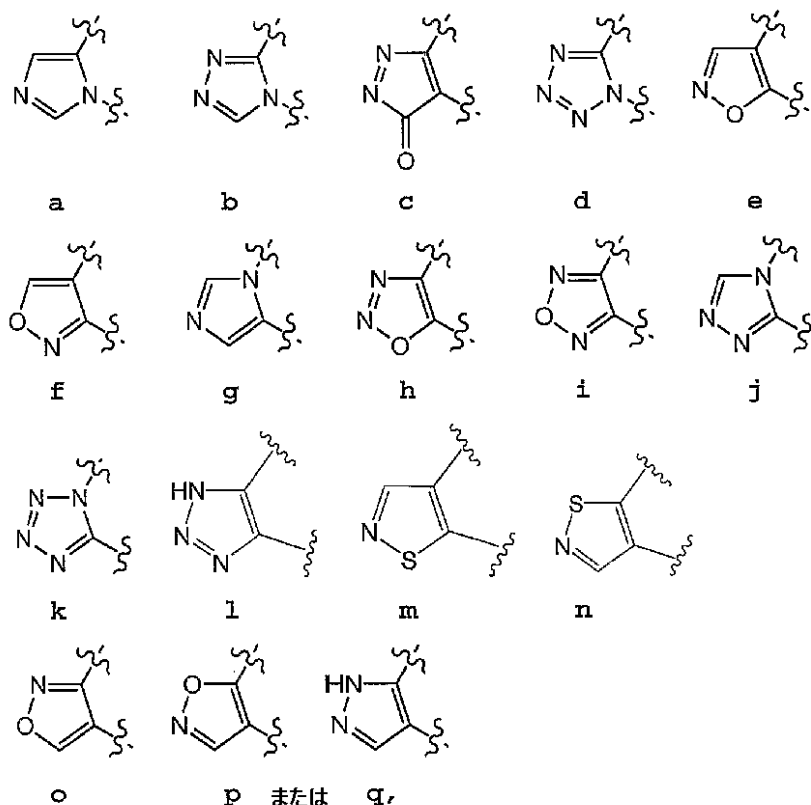
独立して置換された  $C_1 \sim 6$  脂肪族であり；

$R^1$  は、0 ～ 3 個の窒素を有する必要に応じて置換された 6 員のアリール環またはヘテロアリール環であり、

$R^1$  は、必要に応じて 1 つ以上のハロゲンまたは  $-OR^0$  で置換されており、ここで、各々の  $R^0$  は、 $C_1 \sim 4$  脂肪族であり；

環 A は、以下：

【化 9】



10

20

から選択される必要に応じて置換された環であり、

ここで、環 A は、必要に応じてオキソ、 $-OH$ 、 $NH_2$ 、または  $-CH_3$  で置換されており；そして

各々のアリールまたはヘテロアリールは、必要に応じて 1 つ以上のハロゲン； $-R^0$ ； $-OR^0$ ； $-CN$ ； $-NO_2$ ； $-N(R^0)_2$ ； $-NR^0C(O)R^0$ ； $-C(O)N(R^0)_2$ ； $-S(O)_2R^0$ ；または  $-NR^0SO_2R^0$  で置換されており；

$R^0$  の各々の独立した出現例は、水素、必要に応じて置換された  $C_1 \sim 6$  脂肪族、必要に応じて置換された 6 ～ 9 員のヘテロアリール環または複素環式環、あるいは必要に応じて置換された  $-CH_2$  (5 ～ 6 員の複素環式環) から選択され；

$R^0$  の脂肪族基は、必要に応じて  $N$  (非置換の  $C_1 \sim 4$  脂肪族) $_2$  で置換されており、

各々の脂肪族基、またはヘテロ脂肪族基、あるいは非芳香族の複素環式環は、必要に応じて、 $=O$ 、複素環式環、 $NHR^*$ 、 $N(R^*)_2$ 、 $NHSO_2R^*$ 、 $CO$  (複素環式環)、 $CH_2OH$ 、 $OH$ 、および  $-R^*$  で置換されており、ここで、各々の  $R^*$  は、 $H$  であるか、または必要に応じて置換された  $C_1 \sim 6$  脂肪族であり；

該  $R^*$  の脂肪族基の必要に応じた置換基は、5 ～ 6 員の複素環式環およびアリールから選択され；そして

非芳香族の複素環式環の各々の窒素は、必要に応じて  $(C_1 \sim 6$  脂肪族) $_2$ 、 $-R^+$ 、 $-C(O)R^+$  で置換され；

$R^+$  は、水素、必要に応じて置換された  $C_1 \sim 6$  脂肪族であり、ここで、該  $R^+$  の脂肪族基上の必要に応じた置換基は、 $CN$  である、化合物。

【請求項 5】

30

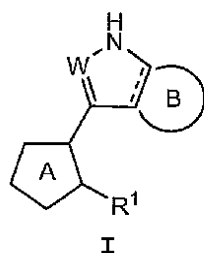
40

50



式 I の化合物：

【化 10】



10

またはその薬学的に受容可能な塩であって、ここで：

W は、C H、C N H<sub>2</sub>、または N であり；

環 B は、必要に応じて置換された 5 員または 6 員のアリール環、ヘテロアリール環、または複素環式環であって、該環は、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有し；

環 B は、必要に応じて 1 つ以上のオキソ；クロロ；ブロモ；フルオロ；- C H<sub>2</sub> O H；- O H；- O C H<sub>3</sub>；C H<sub>3</sub>；- N H C H<sub>3</sub>；- N H C H<sub>2</sub> C H<sub>3</sub>；- N ( C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub>；- N H - C H<sub>2</sub> - テトラヒドロフラニル、ピロリジニル；ピペリジニル；ピラゾリル；- C O O ( C H<sub>3</sub> )；- B ( O H )<sub>2</sub>；フェニル；ベンジル；ピリジニル ( p y r i n d i n y l )；ピリミジニル；イミダゾリル；H；シクロプロピル；シクロヘキシル；シクロヘキセニル；- C H<sub>2</sub> C H<sub>3</sub>；- C H<sub>2</sub> N ( C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub>；N ( C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub> で置換されたプロピニル；エテニル；トリアゾリルで置換されたエテニル；- C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> - トリアゾリル；N H ( C H<sub>3</sub> )；N H ( C H<sub>2</sub> ) フェニル；N ( C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub>；必要に応じて - S O<sub>2</sub> ( C H<sub>3</sub> )、- N H S O<sub>2</sub> ( C H<sub>3</sub> ) で置換されたイミダゾ - 1, 2 - e - ピリジニル；必要に応じて置換された - C O ( ピペラジニル ) または - C O ( ピロリジニル )、必要に応じて置換されたモルホリニル、またはトリアゾリル、あるいは O H で置換され；

20

R<sup>1</sup> は、0 ~ 3 個の窒素を有する必要に応じて置換された 6 員のアリール環またはヘテロアリール環であり、

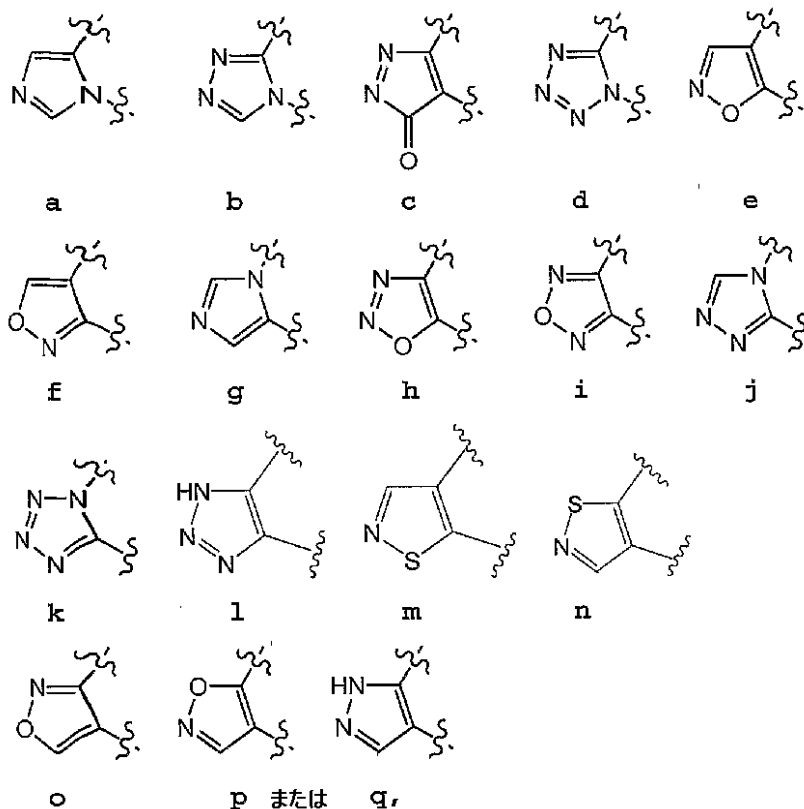
R<sup>1</sup> は、必要に応じて 1 つ以上のハロゲン、または - O R<sup>0</sup> で置換され、ここで各々の

R<sup>0</sup> は、C<sub>1</sub> ~ 4 脂肪族であり；

30

環 A は、以下：

## 【化 1 1】



10

20

から選択される必要に応じて置換された環であり、

環 A は、必要に応じてオキソ、 $-OH$ 、 $NH_2$  または  $-CH_3$  で置換され；そして

各々のアリールまたはヘテロアリールは、必要に応じて 1 つ以上のフルオロ：クロロ；  
 $-R^O$ ； $-OR^O$ ； $-CN$ ； $NO_2$ ； $-N(CH_3)_2$ ； $-NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(O)CH_3$ ； $-C(O)NH_2$ ； $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ ；または  $-NHSO_2CH_3$  で置換され；

$R^O$  の各々の独立した出現例は、水素、 $CH_3$ 、 $-CH_2(N(CH_3)_2)$ 、必要に応じて置換されたピリジニル、ピペリジニル、ジアゼパニル、モルホリニル、必要に応じて置換された 3, 9 - ジアザ - ビシクロ [ 4 . 2 . 1 ] ノナン、ピペラジニルまたはピロリジニル、あるいは必要に応じて置換された  $-CH_2$  (モルホリニル)、または  $-CH_2$  (ピペラジニル) から選択され；

30

各々の脂肪族基、またはヘテロ脂肪族基、あるいは非芳香族の複素環式環は、必要に応じて、 $=O$ 、ピロリジニル、 $OH$ 、 $NH$  ベンジル、 $NH_2$ 、および  $-CO$  (ピペラジニル) で置換され；そして

非芳香族複素環式環の各々の窒素は、必要に応じて  $-CH_3$ 、 $-(CH_3)_2$ 、 $-H$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CN$ 、 $-C(O)CH_3$  で置換される、化合物。

40

## 【請求項 6】

請求項 2 に記載の化合物であって、環 B は、必要に応じて置換された 5 員のヘテロアリール環であり、該環は、1 個の窒素、ならびに窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される 0 ~ 2 個のさらなるヘテロ原子を有する、化合物。

## 【請求項 7】

請求項 2 に記載の化合物であって、環 B は、1 ~ 3 個の窒素を有する必要に応じて置換された 6 員のヘテロアリール環である、化合物。

## 【請求項 8】

請求項 7 に記載の化合物であって、環 B は、必要に応じて置換されたピリド環である、化合物。

## 【請求項 9】

50

請求項 7 に記載の化合物であって、環 B は、必要に応じて置換されたピリド環である、化合物。

【請求項 10】

請求項 7 に記載の化合物であって、環 B は、必要に応じて置換されたピラジノ環である、化合物。

【請求項 11】

請求項 7 に記載の化合物であって、環 B は、必要に応じて置換されたピリダゾ環である、化合物。

【請求項 12】

請求項 2 に記載の化合物であって、環 B は、必要に応じて置換されたフェニル環である、化合物。

10

【請求項 13】

請求項 2 に記載の化合物であって、 $R^1$  は、必要に応じて置換されたフェニル環である、化合物。

【請求項 14】

請求項 2 に記載の化合物であって、 $R^1$  は、必要に応じて置換されたピリジル環またはピリミジニル環である、化合物。

【請求項 15】

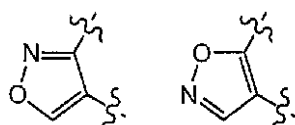
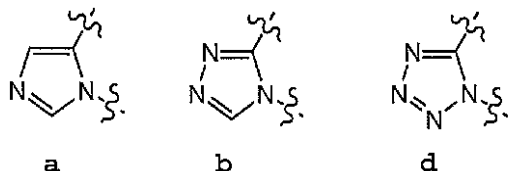
請求項 2 に記載の化合物であって、環 A は、必要に応じて置換された環であり、該環は、イソキサゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、またはテトラゾリルから選択される、化合物。

20

【請求項 16】

請求項 15 に記載の化合物であって、環 A は、以下：

【化 12】



o      または      p.

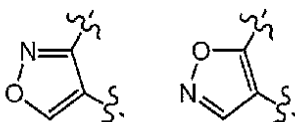
30

から選択される、化合物。

【請求項 17】

請求項 16 に記載の化合物であって、環 A は、以下：

【化 13】



o      または      p.

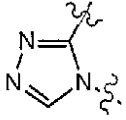
40

から選択される、化合物。

【請求項 18】

請求項 15 に記載の化合物であって、環 A は：

【化 1 4】



b.

である、化合物。

【請求項 1 9】

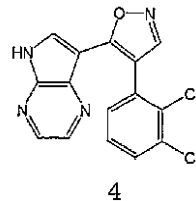
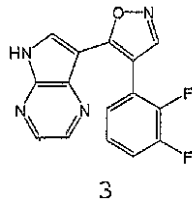
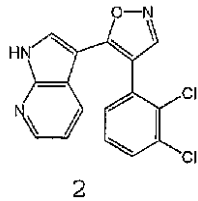
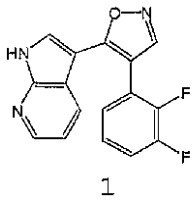
請求項 2 に記載の化合物であって、W は、C H である、化合物。

10

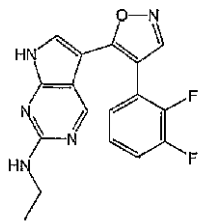
【請求項 2 0】

以下：

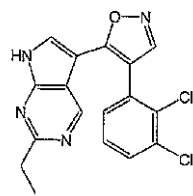
【化 1 5】



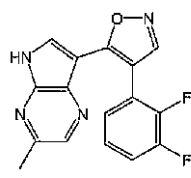
## 【化 1 6】



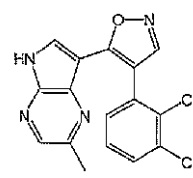
5



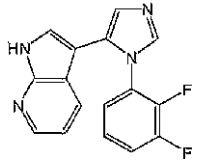
6



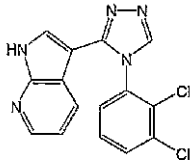
7



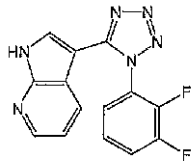
8



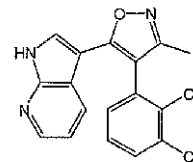
9



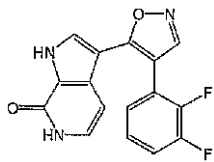
10



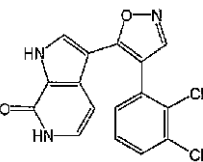
11



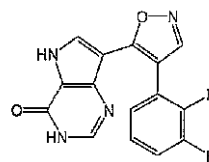
12



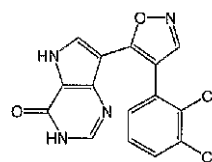
13



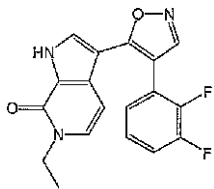
14



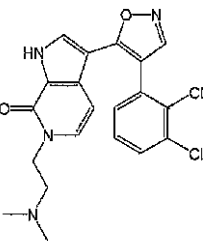
15



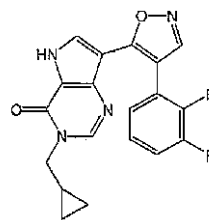
16



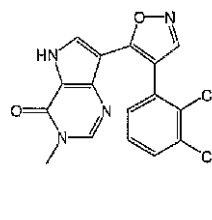
17



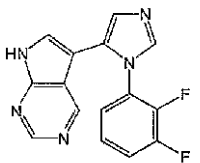
18



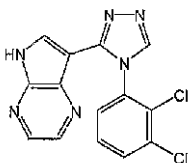
19



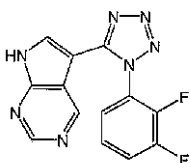
20



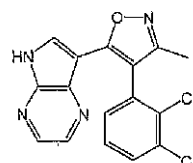
21



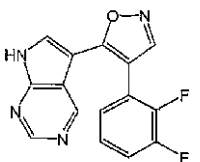
22



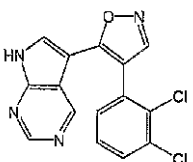
23



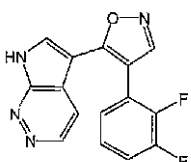
24



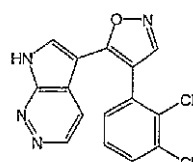
25



26

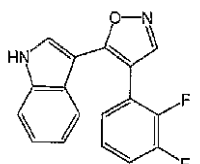


27

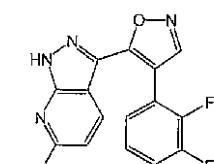


28

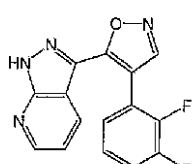
## 【化 1 7】



29

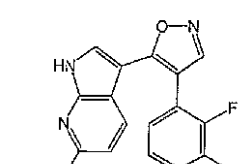


30



31

および



32.

からなる群より選択される、化合物。

## 【請求項 2 1】

10

20

30

40

50

番号 33 ~ 155 からなる群より選択される、化合物。

【請求項 22】

有効量の請求項 2 に記載の化合物、および薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクルを含む、組成物。

【請求項 23】

請求項 22 に記載の組成物であって、前記化合物は、c - M e t、G S K 3、J A K、S Y K、または K D R プロテインキナーゼ活性を検出可能に阻害するのに十分な量におけるものである、組成物。

【請求項 24】

治療剤をさらに含む、請求項 22 に記載の組成物であって、該治療剤は、化学療法剤または抗増殖剤、抗炎症剤、免疫調節剤または免疫抑制剤、神経栄養因子、心血管疾患を処置するための薬剤、破壊性骨障害 ( d e s t r u c t i v e   b o n e   d i s o r d e r ) を処置するための薬剤、肝臓疾患を処置するための薬剤、抗ウイルス剤、血液障害を処置するための薬剤、糖尿病を処置するための薬剤、免疫欠損性障害を処置するための薬剤から選択される、組成物。

10

【請求項 25】

以下：

( a ) 患者；または

( b ) 生物学的サンプル；

において c - M e t、G S K 3、J A K、S Y K、K D R、F L T - 3、c - K i t、A u r o r a、または T A K - 1 キナーゼ活性を阻害する方法であって、該方法は、以下：

20

( a ) 請求項 22 に記載の組成物；または

( b ) 請求項 2 に記載の化合物；

を該患者に投与するか、またはそれを該生物学的サンプルと接触させる工程を包含する、方法。

【請求項 26】

処置または重篤度の軽減を必要とする患者において、癌もしくは増殖性障害を処置するかまたは癌もしくは増殖性障害の重篤度を軽減する方法であって、以下：

( a ) 請求項 22 に記載の組成物；または

( b ) 請求項 2 に記載の化合物；

を該患者に投与する工程を包含する、方法。

30

【請求項 27】

請求項 26 に記載の方法であって、該方法は、化学療法剤または抗増殖剤から選択されるさらなる治療剤を、前記患者に投与するさらなる工程を包含し、

ここで、該さらなる治療剤は、前記組成物とともに単一の投薬形態で投与されるか、または該組成物とは別個に複数の投薬形態の一部として投与される、方法。

【請求項 28】

処置または重篤度の軽減を必要とする患者において、腎臓癌を処置するか、腎臓癌の重篤度を軽減する方法であって、請求項 22 に記載の組成物を該患者に投与する工程を包含する、方法。

40

【請求項 29】

処置または重篤度の軽減を必要とする患者において、膠芽腫、胃癌、結腸癌、乳癌、前立腺癌、肝臓癌、脾臓癌または肺癌から選択される疾患または状態を処置するかまたは該疾患または状態の重篤度を軽減する方法であって、請求項 22 に記載の組成物を該患者に投与する工程を包含する、方法。

【請求項 30】

請求項 29 に記載の方法であって、前記疾患または状態は、膠芽腫、乳癌、結腸癌、または肝臓癌である、方法。

【請求項 31】

患者において腫瘍の転移を阻害する方法であって、請求項 22 に記載の組成物を該患者に

50

投与する工程を包含する、方法。

【請求項 3 2】

処置を必要とする患者においてぜん息を処置する方法であって、請求項 2 2 に記載の組成物を該患者に投与する工程を包含する、方法。

【請求項 3 3】

アレルギー性障害、増殖性障害、自己免疫障害、組織移植に関連する状態、炎症性障害、免疫学的に媒介される障害、ウイルス性疾患、または破壊性骨障害から選択される疾患または状態を処置するか、該疾患または状態の重篤度を軽減する方法であって、以下：

請求項 2 2 に記載の組成物；または

請求項 2 に記載の化合物；

を患者に投与する工程を包含する、方法。

10

【請求項 3 4】

請求項 3 3 に記載の方法であって、化学療法剤または抗増殖剤、アルツハイマー病の処置、パーキンソン病の処置、多発性硬化症（MS）を処置するための薬剤、ぜん息の処置、統合失調症を処置するための薬剤、抗炎症剤、免疫調節剤または免疫抑制剤、神経栄養因子、心血管疾患を処置するための薬剤、破壊性骨障害を処置するための薬剤、肝臓疾患を処置するための薬剤、血液障害を処置するための薬剤、免疫欠損性障害を処置するための薬剤から選択されるさらなる治療剤を前記患者に投与する工程をさらに包含し、ここで、該さらなる治療剤は、該処置される疾患について適切であり；そして

該さらなる治療剤は、前記組成物とともに単一投薬形態で投与されるか、または該組成物とは別個に複数の投薬形態の一部として投与される、方法。

20

【請求項 3 5】

請求項 3 3 に記載の方法であって、前記疾患または状態は癌である、方法。

【請求項 3 6】

請求項 3 5 に記載の方法であって、前記癌は、胸部、子宮、子宮頸部、前立腺、精巣、尿路、食道、喉頭、嚢芽腫、神経芽腫、胃、皮膚、角化棘細胞腫、肺、類表皮癌、大細胞癌、小細胞癌、肺腺癌、骨、結腸、肺腫、脾臓、腺癌、甲状腺、濾胞状癌、未分化癌、乳頭状癌、精上皮腫、黒色腫、肉腫、膀胱癌、肝臓癌および胆汁通過障害、腎臓癌、骨髄障害、リンパ障害、ホジキン病、毛様細胞、口腔前庭および咽頭（経口）、唇、舌、口、咽頭、小腸、結腸直腸、大腸、直腸、脳および中枢神経系、ならびに白血病からなる群から

30

【請求項 3 7】

請求項 3 3 に記載の方法であって、前記疾患または状態は、自己免疫疾患、炎症性疾患、代謝性疾患、神経学的疾患および神経変性疾患、心血管疾患、アレルギー、ぜん息、糖尿病、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、AIDS 関連の痴呆、筋萎縮側索硬化（ALS、ルー・ゲーリグ病）、多発性硬化症（MS）、統合失調症、心筋細胞肥大、再灌流/虚血、および禿頭症から選択される、方法。

【請求項 3 8】

請求項 3 3 に記載の方法であって、前記疾患または状態は、癌、アルツハイマー病、再狭窄、新脈管形成、糸球体腎炎、サイメガロウイルス、HIV、ヘルペス、乾癬、アテローム性硬化症、脱毛症、および自己免疫疾患から選択される、方法。

40

【請求項 3 9】

請求項 3 3 に記載の方法であって、前記疾患または状態は、高カルシウム血症、骨粗しょう症、変形性関節症、癌、骨転移、およびパジェット病から選択される、方法。

【請求項 4 0】

請求項 3 3 に記載の方法であって、前記疾患または状態は、免疫応答、アレルギー性反応または I 型過敏性反応、およびぜん息、自己免疫疾患、移植拒絶、対宿主性移植片病、慢性関節リウマチ、筋萎縮性側索硬化、多発性硬化症、神経変性障害、家族性筋萎縮性側索硬化（FALS）、固形の悪性疾患および血液学的悪性疾患、白血病およびリンパ腫から選択される、方法。

50

## 【請求項 4 1】

請求項 3 3 に記載の方法であって、前記疾患または状態は、造血性障害、急性骨髄性白血病（AML）、急性前骨髄性白血病（APL）、および急性リンパ性白血病（ALL）、から選択される、方法。

## 【請求項 4 2】

請求項 3 3 に記載の方法であって、前記疾患または状態は、アレルギー性障害である、方法。

## 【請求項 4 3】

請求項 4 2 に記載の方法であって、前記疾患または状態は、ぜん息である、方法。

## 【発明の詳細な説明】

10

## 【技術分野】

## 【0001】

（発明の技術分野）

本発明は、プロテインキナーゼのインヒビターとして有用な化合物に関する。本発明はまた、本発明の化合物を含む薬学的に受容可能な組成物および種々の障害の処置においてその組成物を使用する方法を提供する。

## 【背景技術】

## 【0002】

（発明の背景）

新しい治療剤の探索は、近年、疾患に関連する酵素および他の生物分子の構造をよりよく理解することにより、大いに助けられている。多くの研究の対象となっている 1 つの重要な分類の酵素は、プロテインキナーゼである。

20

## 【0003】

プロテインキナーゼは、細胞内の種々のシグナル伝達プロセスの制御を担う構造的に関連する酵素の、大きなファミリーを構成する（非特許文献 1 を参照のこと）。プロテインキナーゼは、その構造および触媒機能の保存の結果、共通の先祖遺伝子から進化していると考えられる。ほとんど全てのキナーゼは、類似する 250 ~ 300 アミノ酸の触媒ドメインを含む。キナーゼは、それらがリン酸化する基質（例えば、タンパク質 - チロシン、タンパク質 - セリン / スレオニン、脂質など）によってファミリーに分類され得る。配列のモチーフは、一般的に、これらのキナーゼファミリーの各々に対応すると認められている（例えば、非特許文献 2 ; 非特許文献 3 ; 非特許文献 4 ; 非特許文献 5 ; 非特許文献 6 を参照のこと）。

30

## 【0004】

一般に、プロテインキナーゼは、ヌクレオシド三リン酸からシグナル伝達経路に関与するタンパク質アクセプタへのホスホリル転移を生じさせることによって、細胞内シグナル伝達を媒介する。これらのリン酸化現象は、標的タンパク質の生物学的機能を調節（modulate）もしくは調節（regulate）し得る分子オン / オフスイッチとして作用する。これらのリン酸化現象は、種々の細胞外刺激および他の刺激に応答して、最終的に引き起こされる。このような刺激の例としては、環境および化学的ストレスシグナル（例えば、浸透圧ショック、熱ショック、UV 照射、細菌性エンドトキシン、および H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>）、サイトカイン（例えば、インターロイキン - 1（IL - 1）、および腫瘍壊死因子（TNF - ））、ならびに成長因子（例えば、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM - CSF）、および線維芽細胞増殖因子（FGF））が挙げられる。細胞外刺激は、細胞増殖、移動、分化、ホルモン分泌、転写因子の活性化、筋収縮、グルコース代謝、タンパク質合成の制御、および細胞周期の調節に関する、1 つ以上の細胞応答に影響を及ぼし得る。

40

## 【0005】

多くの疾患が、上記のような、プロテインキナーゼ媒介性現象によって引き起こされる異常な細胞応答に関連する。これらの疾患としては、癌、および他の増殖性障害が挙げられるが、これらに限定されない。従って、医化学における、治療剤として有効なプロテ

50



ンキナーゼインヒビターを見つけるために相当の努力があった。

【0006】

c-Met 癌源遺伝子は、Met レセプターチロシンキナーゼをコードする。Met レセプターは、145 kDa の鎖にジスルフィド結合した 50 kDa の鎖からなる 190 kDa のグリコシル化二量体の複合体である。その鎖は、細胞外で見出され、一方、鎖は、膜貫通ドメインおよび細胞質ドメインを含む。Met は前駆体として合成され、そしてタンパク質分解的に切断されて、成熟サブユニットおよびサブユニットを生じる。Met は、セマホリンおよびプレキシン（細胞-細胞相互作用に関するリガンドレセプターファミリー）に対して構造的な類似性を示す。Met についてのリガンドは、肝細胞増殖因子（HGF）（分散因子ファミリー（scatter factor family）のメンバーであり、かつプラスミノゲンに対して幾分かの相同性を有する）である（非特許文献 7；非特許文献 8）。

10

【0007】

Met は、腫瘍形成および腫瘍転移において機能する。破骨細胞株中で Tpr-met 融合を形成する染色体の再配列は、構成的に活性な Met レセプターおよび形質転換をもたらした（非特許文献 9）。増強したキナーゼ活性を示す Met 突然変異体は、腎乳頭状癌（papillary renal carcinoma）の遺伝的形態および散発性形態の両方において同定された（非特許文献 10；非特許文献 11）。そのリガンド HGF と同調して、Met の発現は、形質転換性、腫瘍形成性、および転移性である（非特許文献 12；非特許文献 13）。HGF/Met は、頭および首の扁平上皮癌細胞中でアノイキス（anoikis）（機能停止により誘導されるプログラムされた細胞死（アポトーシス））を阻害することが示された。アノイキス耐性または足場非依存性の生存は、表皮細胞の腫瘍性形質転換の特徴である（非特許文献 14）。

20

【0008】

MET は、有意な割合のヒト癌中で過剰発現され、そして原発性腫瘍と転移との間での移行の間、増幅される。この癌遺伝子が、転移性の表現型の獲得を直接担うかどうかを調査するために、Giordano らは、MET の単一ヒット癌遺伝子バージョン（single-hit oncogenic version）を活用した。このバージョンは、インビトロおよびヌードマウスの両方において、形質転換でき、そして非腫瘍細胞へ浸潤性質および転移性質を付与することができた。Giordano らは、MET のシグナル伝達物質の結合部位において癌遺伝子の形質転換能力を上げるがその転移の可能性を破壊する、点変異を見出した。Giordano らは、MET 癌遺伝子の転移の可能性はその多機能な結合部位の性質に依存すること、ならびにシグナル伝達に影響を及ぼす点変異は、転移と腫瘍性形質転換とを別個のものとし得ることを結論付けた。非特許文献 15。

30

【0009】

c-Met は、種々の癌、特に腎臓癌に関連する。c-Met の癌原遺伝子産物のサブユニットが、肝細胞増殖因子に対する細胞表面レセプターであることが見出された。また、肝細胞増殖因子レセプターは、c-met 癌原遺伝子産物であることが明らかとなった。非特許文献 16。

【0010】

c-Met と結腸直腸癌との間の関係もまた、確立された。結腸直腸癌の進行の間の c-Met 発現の分析は、分析した癌検体の 50% が、隣接する正常な結腸粘膜に対して 5 ~ 50 倍高いレベルの c-Met mRNA 転写産物およびタンパク質を発現することを示した。さらに、原発性腫瘍と比較した場合、結腸直腸癌の肝臓転移の 70% が、c-Met の過剰発現を示した。非特許文献 17；非特許文献 18；非特許文献 19；非特許文献 20；非特許文献 21；非特許文献 22；および非特許文献 23 を参照のこと。

40

【0011】

c-Met はまた、膠芽腫に関係している。非常に悪性な（high-grade malignant）グリオーマは、中枢神経系のもっとも一般的な癌である。外科的切除、放射線療法、および化学療法による処置にもかかわらず、平均の全体生存率は、1.5

50

年未満であり、ほとんどの患者は、3年より長く生存しない。処置失敗の共通の理由は、放射線および化学療法に対する癌の先天的な耐性である。

【0012】

多形膠芽腫は、もっとも一般的で、もっとも悪性なグリア新生物である。非常に強度の処置にもかかわらず、これらの悪性グリオームは、わずか9ヶ月の平均余命に関連する。ヒトグリオームの形成および悪性疾患の進行は複雑なプロセスであり、遺伝子変異、染色体の複数倍数性 (multiploidy)、ならびに複数の有糸分裂促進剤および血管新生因子の異常な後成的影響に関する。

【0013】

ヒト悪性グリオームは、HGFとcMetとの両方を頻繁に発現し、このグリオームは、生物学的に重大なオートクラインループを確立し得る。グリオームcMetの発現は、グリオームの悪性度 (grade) に関連し、ヒト腫瘍検体の分析は、悪性グリオームが、低悪性度のグリオームよりも7倍高いHGF含量を有することを示した。

【0014】

グリオームは、原発性の中樞神経系の悪性疾患のもっとも一般的な形態を代表し、そして、腫瘍の中でHGF-cMetシグナル伝達の異常にもっとも密接に関連している。複合的な研究は、ヒトグリオームが、HGFおよびc-Metを頻繁に同時に発現すること、ならびに高レベルの発現が、悪性疾患の進行に関連することを証明している。グリオーム細胞株へのHGF遺伝子の移入は、腫瘍形成、腫瘍増殖、および腫瘍関連の新脈管形成を増強する。また、HGF-cMetシグナル伝達のブロックは、インビボでのこれらの表現型を一変することが示されている。HGF-cMetは、インビトロおよびインビボの両方においてAktを活性化し、そしてアポトーシス死からグリオーム細胞株を保護し得ることが、さらに示された。

【0015】

非特許文献24、非特許文献25、非特許文献26、非特許文献27、非特許文献28、非特許文献29、非特許文献30、非特許文献31、非特許文献32を参照のこと。

【0016】

ヒト乳癌のHGFで促進される増殖に対するNK4 (HGFアンタゴニスト) の効果は、腫瘍の浸潤、移動 (motility)、重量および体積の減少をもたらすことが示された。さらに、インビトロ浸襲アッセイおよび移動アッセイ (migration assay) において、HGF、および生物活性性HGFを分泌するヒト繊維芽細胞の両方は、乳癌細胞 (MDA-MB-231) の浸潤および移動を増大した。非特許文献33を参照のこと。さらに、変異して活性化されたcMetを保有するトランスジェニックマウスは、転移性の乳腺癌腫を発生した。これらの同じ活性化変異体は、ヌードマウスNIH 3T3異種移植片において腫瘍を定着することができた (非特許文献34)。

【0017】

肝細胞中でcMetを過剰発現するトランスジェニックマウスは、肝細胞癌 (HCC) (cMetが以前に関与したヒト腫瘍の1つ) を発生した。トランスジェニックの不活性化は、アポトーシスおよび細胞増殖の停止より明白に媒介されてかなり進行した腫瘍の後退を誘導した。多くの細胞は、cMetにより誘発された肝臓腫瘍中で増殖していた。トランスジェニックhMetからの刺激の排除は、進行した悪性疾患の細胞内においても細胞増殖の即座の停止を誘導した (非特許文献35)。

【0018】

HGF/Metシグナル伝達は、正常細胞における細胞接着および細胞移動に関わり、多くの組織 (軟骨、骨、血管およびニューロンが挙げられる) において見出される浸襲性の増殖において主要な役割を果たす (非特許文献36にて概説される)。Metの機能不全的な活性化またはMetの数の増加は、異常な細胞-細胞相互作用に寄与するようである。この細胞相互作用は、腫瘍の転移に特徴的な細胞の移動、増殖および生存を誘導する。Metの活性化は、種々の腫瘍を誘導し、そして維持し (非特許文献37、非特許文献38、非特許文献34)、その一方で、Metの損失は、腫瘍細胞の増殖および浸襲を阻

10

20

30

40

50

害する（非特許文献39、非特許文献40）。Met/HGFの発現の増大は、多くの転移性腫瘍（結腸（非特許文献41）、胸部（非特許文献42）、前立腺（非特許文献43）、肺（非特許文献44）、および胃（非特許文献45））において見られる。

#### 【0019】

Metが転移において果たす役割のさらなる証明は、非特許文献46により示され、Giordanoらは、上皮細胞の浸襲性の増殖の間、セマホリン4D（SEMA4D；601866）レセプターと、プレキシニンB1（PLXNB1；601053）と、METとの間の交差的な関係（cross-talk）について証拠を提示した。PLXNB1へのSEMA4Dの結合は、METのチロシンキナーゼ活性を刺激し、両レセプターのチロシンリン酸化をもたらした。この効果は、MET発現を欠く細胞においては見出されな

10

#### 【0020】

HGF-Metシグナル伝達はまた、アテローム性硬化症の危険性の増大（非特許文献47、非特許文献48）、および肺の繊維症の増大（非特許文献49）に関連している。

#### 【0021】

グリコゲンシンセターゼキナーゼ-3（GSK-3）は、各々別の遺伝子によりコードされるaアイソフォームおよびbアイソフォームからなるセリン/スレオニンプロテインキナーゼである（非特許文献50、非特許文献51）。GSK-3は、種々の疾患（糖尿病、アルツハイマー病、CNS障害（例えば、躁うつ病および神経変性疾患）、および心筋肥大（cardiomyocyte hypertrophy）が挙げられる）において関係している（例えば、特許文献1、特許文献2、非特許文献52、非特許文献53、非特許文献54を参照のこと）。これらの疾患は、GSK-3が役割を果たす特定の細胞シグナル伝達経路の異常な操作に関係する。

20

#### 【0022】

GSK-3は、多くの調節タンパク質をリン酸化し、その活性を調節することが見出されている。これらとしては、グリコゲンシンセターゼ（グリコゲンの合成に必要とされる律速酵素である）、微小管結合タウタンパク質、遺伝子転写因子b-カテニン、転写開始因子e1F-2B、ならびにATPクエン酸リアーゼ、アキシン、熱ショック因子-1、c-Jun、c-myc、c-myb、CREBおよびCEPバが挙げられる。これらの多様なタンパク質の標的は、細胞の代謝、増殖、分化、および発生の多くの局面においてGSK-3に関係する。

30

#### 【0023】

II型糖尿病の処置に関するGSK-3媒介性経路において、インシュリン誘導性シグナル伝達は、細胞のグルコース取り込みおよびグリコゲン合成を誘導する。GSK-3は、この経路におけるインシュリン誘導性シグナルの負の調節因子である。通常、インシュリンの存在は、GSK-3媒介性リン酸化反応およびグリコゲン合成の非活性化の阻害を引き起こす。GSK-3の阻害は、グリコゲン合成およびグルコース取り込みを増加させる（非特許文献55；非特許文献56；非特許文献57；非特許文献58；および、非特許文献59）。しかし、インシュリン応答が、糖尿病患者において障害される場合、グリコゲン合成およびグルコース取り込みは、比較的高い血中レベルのインシュリンの存在にもかかわらず増加しない。これは、急性および長期の効果とともに、グルコースの異常に高い血中レベルを引き起こし、最終的に心血管性疾患、腎不全、および失明をもたらす。このような患者においては、正常なインシュリン誘導性のGSK-3の阻害は生じない。II型糖尿病を有する患者において、GSK-3が過剰発現されることがまた、報告されている（特許文献3）。したがって、治療用のGSK-3インヒビターは、インシュリンへの応答の障害に苦しむ糖尿病患者の処置に有用である。

40

#### 【0024】

アポトーシスは、虚血性の脳損傷の病態生理学に関係している（非特許文献60；非特許文献61；非特許文献62；非特許文献63；非特許文献64；非特許文献65）。近年の出版物は、GSK-3の活性化は、アポトーシスの機構に関係し得る事を示す（非

50

特許文献66；非特許文献67）。中大脳動脈閉塞（MCAO）により誘導される虚血性の脳卒中のラットモデルにおける研究は、GSK-3β活性の増大が、虚血に続くことを示した（非特許文献68；非特許文献69）。繊維芽細胞増殖因子（FGF）は、ラットにおける永久（permanent）中大脳動脈閉塞（MCAO）後の虚血性の脳損傷を軽減した（非特許文献70；非特許文献71）。実際には、ラットの虚血性モデルにおいて証明されたFGFの神経保護効果は、GSK-3βのPI-3キナーゼ/AKT-依存性不活性化により媒介され得る（非特許文献72）。従って、大脳の虚血現象後のGSK-3βの阻害は、虚血性の脳損傷を回復し得る。

#### 【0025】

GSK-3はまた、心筋梗塞に関係する。非特許文献73（再灌流におけるインスリン投与による心筋梗塞の減少はAkt依存性シグナル伝達経路を介して媒介される）；非特許文献74（Akt活性化は、心機能を保持し、インビボにおける短期の心臓の虚血後の心筋の損傷を予防する）；非特許文献75（心臓において、冠状内のアデノウイルス媒介性Akt遺伝子送達は、インビボにおける虚血-再灌流損傷に続く可視的な梗塞（gross infarct）の程度を減少した）；および非特許文献76（Aktシグナル伝達は、インビボにおける心筋細胞のアポトーシスを阻害し、マウスの心臓を虚血-再灌流損傷に対して保護した）を参照のこと。

10

#### 【0026】

GSK-3活性は、頭部外傷において役割を果たす。非特許文献77（Akt/PI3-キナーゼ経路のアプレギュレーションは、外傷性の脳損傷後の細胞の生存のために重要であり得る）および非特許文献78（外傷後のbFGFの投与は、外傷性の脳損傷のラットモデルにおいて、損傷した皮質神経および全体的な挫傷を有意に軽減した）を参照のこと。

20

#### 【0027】

GSK-3はまた、精神医学的な障害において役割を果たすことが知られている。非特許文献54；非特許文献79（LiClおよびバルプロ酸（抗精神病、抗躁うつ病薬）は、GSK3活性を減少させ、そしてカテニンを増大する）；および非特許文献80（乱れた（Dishevelled）KOマウスは、異常な社会的振る舞い、および欠損した知覚運動ゲーティング（sensorimotor gating）を示した。WNT経路に関する、乱れた細胞質タンパク質は、GSK3β活性を阻害する）を参照のこと。

30

#### 【0028】

リチウムおよびバルプロ酸によるGSK-3β阻害は、軸索の再形成を誘導し、そしてシナプス結合を変化させることが示された。非特許文献66（GSK3βのダウンレギュレーションは、微小管結合タンパク質：タウ、MAP1およびMAP2における変化を引き起こす）および非特許文献81（リチウムおよびバルプロ酸は、軸索に沿って増殖性の円錐様構造の形成を誘導する）を参照のこと。

#### 【0029】

GSK-3活性はまた、アルツハイマー病にも関連する。この疾患は、周知のAβペプチドの存在および細胞内の神経原線維変化の形成によって特徴付けられる。神経原線維変化は、高リン酸化されたタウタンパク質を含み、その中で、タウは、異常な部位に対してリン酸化される。GSK-3βは、細胞および動物モデル中で、これらの異常な部位をリン酸化することが示されている。さらに、GSK-3βの阻害は、細胞内におけるタウの高リン酸化を防ぐことが示されている（非特許文献82；および非特許文献83；非特許文献52）。GSK3βを過剰発現するトランスジェニックマウスにおいて、タウの高リン酸化の有意な増加およびニューロンの異常な形態が観察された（非特許文献84）。活性GSK3βは、以前に変化したニューロンの細胞質中に蓄積し、このことは、AD患者の脳において神経原線維の変化を誘導し得る（非特許文献85）。従って、GSK-3βの阻害は、神経原線維の変化の発生を遅くするか、または停止し、従って、アルツハイマー病を処置するかまたはその重篤度を軽減する。

40

#### 【0030】

50

アルツハイマー病において GSK-3 が果たす役割についての証明は、インビトロにおいて示されている。非特許文献 86；非特許文献 87（GSK3b は、アミロイド前駆体タンパク質（APP）の細胞質ドメインをリン酸化し、そして GSK3b 阻害は、APP-形質転換細胞において Ab40 および Ab42 分泌を減少する）；非特許文献 88；非特許文献 89（GSK3b は、プレセニリン-1 と複合体を形成し、そしてリン酸化する。これは、APP 由来の Ab の合成において、セクレターゼ活性と関連する）；非特許文献 90（Ab（25-35）による GSK3b の活性化は、海馬のニューロンにおけるタウのリン酸化を増強する。この観察は、Ab と、高リン酸化されたタウ（AD の別の病理学的兆候）からなる神経原繊維の変化との間のリンクを提供する）；非特許文献 91（GSK3b の発現または活性の遮断は、Ab 誘導された皮質および海馬の一次培養の神経変性を防ぐ）；非特許文献 92（細胞内 Ab42 は Akt / GSK-3b 伝達依存性の機構を妨げることにより表皮細胞に対して毒性である）；非特許文献 93（リチウムは、Ab 原繊維誘導細胞障害、および b-カテニンの核局在性の減少 / 不安定化から、N2A 細胞および一次海馬神経を保護する）；および非特許文献 94（アルツハイマーのプレセニリン 1 の変異は、GSK-3 活性を調節せずに増大し得、次に神経の軸索の輸送（transport）を損なう。影響を受けた神経の軸索内輸送における結果として生じる減少は、最終的に神経変性を生じ得る）を参照のこと。

10

#### 【0031】

アルツハイマー病において GSK-3 が果たす役割についての証明は、インビボにおいて示されている。非特許文献 95；非特許文献 85（GSKb の免疫反応性は、AD 脳の感受性領域において上昇する）；非特許文献 96（条件的に GSK3b を過剰発現するトランスジェニックマウスは、AD のトランスジェニック APP マウスモデルにおける欠損と類似の認識の欠損を示す）；非特許文献 93（慢性的なリチウム処置は、Ab 原繊維の海馬内注射により引き起こされる神経変性および行動障害（Morris water maze）を救う）；非特許文献 97（AD のトランスジェニックモデルにおける Ab による免疫化は、AD 様神経病理学的状態および空間記憶損傷（spatial memory impairments）の両方を減少する）；および非特許文献 98（GSK-3 は、AD tg マウスにおけるセクレターゼの直接阻害を介してアミロイドペプチド産生を調節する）を参照のこと。

20

#### 【0032】

プレセニリン-1 およびキネシン-1 はまた、GSK-3 に対する基質であり、最近、非特許文献 94 に記載されたように、アルツハイマー病において GSK-3 が果たす役割についての別の機構に関する。GSK3 は、キネシン-T 軽鎖をリン酸化し、このことは、膜結合オルガネラからのキネシン-1 の放出をもたらし、素早い前方への軸索内輸送の低下を誘導する（非特許文献 99）。その著者らは、PS1 における変異は、GSK-3 活性を調節を解除し、増加し得、次に、ニューロンの軸索内輸送を障害することを支持する。影響を受けたニューロンの軸索内輸送において結果として生じる減少は、最終的に神経変性に達する。

30

#### 【0033】

GSK-3 はまた、筋萎縮側索硬化（ALS）に関連する。非特許文献 100（mSOD1 マウスにおいて、ALS の非常に早期に、軸索内輸送が妨げられる）；非特許文献 99（GSK3 は、キネシン軽鎖をリン酸化し、そして前方への軸索内輸送を阻害する）；非特許文献 101（ALS の SOD1 tg 動物モデルにおけるニューロンの有意な損失に先立つ早期段階および症状の前の段階において、脊髄の運動ニューロンの大部分は、PI3-K および Akt に対する免疫反応性を失う）；および非特許文献 102（PI-3K の阻害は、GSK3 の活性化に媒介される軸索の後退を誘導する）を参照のこと。

40

#### 【0034】

GSK-3 活性はまた、脊髄の損傷および末梢神経の損傷に関連する。リチウムおよびバルプロ酸による GSK3 阻害は、軸索の再形成を誘導し、シナプス結合を変化させ得る

50

ことが示されている。非特許文献 66 ( G S K 3 のダウンレギュレーションは、微小管結合タンパク質：タウ、M A P 1 および M A P 2 における変化を引き起こす ) ; 非特許文献 81 ( リチウムおよびバルプロ酸は、軸索に沿って増殖性円錐様構造の形成を誘導する ) を参照のこと。また非特許文献 103 ( F G F 2 は、シュヴァン細胞増殖を刺激し、軸索の成長の間髄鞘形成を阻害する ) ; 非特許文献 104 ( F G F 2 は、神経破壊後 5 時間以内に神経の近位断端および遠位断端においてアップレギュレートされる ) ; および非特許文献 102 ( P I - 3 K の阻害は、G S K 3 の活性化に媒介される軸索の後退を誘導する ) を参照のこと。

#### 【0035】

G S K - 3 の別の基質は、b - カテニンであり、b - カテニンは、G S K - 3 によるリン酸化後、分解される。b - カテニンのレベルの減少は、分裂病の患者において報告されており、またニューロン細胞死における増加に関して他の疾患にも関連している ( 非特許文献 105 ; 非特許文献 91 ; 非特許文献 106 ; および非特許文献 107 ) 。さらに、b - カテニンおよび T c f - 4 は、血管の平滑筋細胞のアポトーシスを阻害し、増殖を促進することにより血管の再形成において 2 つの役割を果たす ( 非特許文献 108 ) 。従って、G S K - 3 は、脈管形成の障害に関連する。非特許文献 109 ( G S K 3 の活性化は、肝細胞増殖因子を減少させて、表皮細胞のバリア機能を変化させそして血管の完全性を減少させる ) ; および非特許文献 110 ( G S K 3 活性化は、M a t r i g e l プラグアッセイを使用してインビボにて脈管形成を阻害する : G S K 3 シグナル伝達の阻害は、毛細血管形成を増強する ) を参照のこと。

#### 【0036】

G S K - 3 とハンチントン病との間の関係が示されている。非特許文献 111 ( G S K - 3 の阻害は、b - カテニンの増加およびその関連する転写経路を介したポリグルタミン誘導性のニューロン細胞の死および非ニューロン細胞の死から細胞を保護する ) を参照のこと。G S K 3 の過剰発現は、熱ショック転写因子 - 1 および熱ショックタンパク質 H S P 70 の活性を減少させた ( 非特許文献 112 ) 。この因子およびタンパク質は、インビトロ H D モデルにおけるポリ - ( Q ) の凝集および細胞死の両方を減少させることが示されている ( 非特許文献 113 ) 。

#### 【0037】

G S K - 3 は、F G F - 2 のレベルに変化をもたらし、ラットの脳の髄鞘を再形成する脳凝集媒体 ( b r a i n a g g r e g a t e c u l t u r e ) の髄鞘を再形成する間、そのレセプターは増加する。非特許文献 114、非特許文献 115 および非特許文献 116 を参照のこと。F G F - 2 は、髄鞘の再形成における F G F に関係する希乏突起神経膠細胞による増殖のプロセスを誘導し ( 非特許文献 117 ; および非特許文献 118 ) 、そして F G F - 2 遺伝子の治癒は、実験的アレルギー性脳脊髄炎 ( E A E ) マウスの回復を改善することを示すこと ( 非特許文献 119 ) が見出された。

#### 【0038】

G S K - 3 はまた、毛の増殖にも関係している。なぜならば、W n t / カテニンシグナル伝達は、毛胞の形態発生および分化において主要な役割を果たすことが示されているからである ( 非特許文献 120 ; 非特許文献 121 ) 。皮膚において W n t シグナル伝達のインヒビターを構成的に過剰発現しているマウスは、毛胞を発生し損なうことが見出された。W n t シグナルは、毛胞の初期の発達のために必要とされ、G S K 3 は、b - カテニンを阻害することにより、W n t 経路を構成的に調節する ( 非特許文献 122 ) 。一過性の W n t シグナルは、上皮の毛胞前駆体において b - カテニンおよび T C F で調節された遺伝子の転写を活性化することより、新規の毛の増殖サイクルを開始するための重要な初期の刺激を提供する ( 非特許文献 123 ) 。

#### 【0039】

G S K - 3 活性は、精子の運動性に関連することから、G S K - 3 の阻害は、男性の避妊薬として有用である。精子 G S K 3 活性の減少は、ウシおよびサルの精巣上体における精子の運動性の発達に関連することが示された ( 非特許文献 124 ; 非特許文献 125 )

。さらに、GSK3のチロシンおよびセリン/スレオニンリン酸化は、雄牛において非運動性の精子と比較して運動性が高い（非特許文献126）。この効果はまた、ヒト精子で証明された（非特許文献127）。

#### 【0040】

Janus kinase (JAK) は、JAK1、JAK2、JAK3、およびTYK2を含むチロシンキナーゼのファミリーである。JAKは、サイトカインシグナル伝達において重要な役割を果たす。キナーゼのJAKファミリーの下流(down-stream)の基質は、シグナル伝達因子および転写のアクチベーター(STAT)タンパク質を含む。JAK/STATシグナル伝達は、多くの異常な免疫応答（例えばアレルギー、ぜん息、自己免疫疾患（例えば、移植の拒絶、慢性関節リウマチ、筋萎縮性側索硬化および多発性硬化症）、ならびに固形の悪性疾患および血液学的悪性疾患（例えば、白血病およびリンパ腫））に関係している。JAK/STAT経路における薬学的な干渉が、概説されている（非特許文献128および非特許文献129）。

10

#### 【0041】

JAK1、JAK2、およびTYK2は、偏在的に発現されるが、一方、JAK3は、造血細胞において主に発現される。JAK3は、一般的なサイトカインレセプター鎖(gc)に独占的に結合し、そしてIL-2、IL-4、IL-7、IL-9、およびIL-15により活性化される。IL-4およびIL-9により誘導されるマウス肥満細胞の増殖および生存は、実際には、JAK3シグナル伝達およびgcシグナル伝達に依存することが示されている（非特許文献130）。

20

#### 【0042】

高親和性の免疫グロブリン(Ig)Eレセプターの感作肥満細胞との架橋は、前炎症性メディエータ（急性アレルギー反応および即時型(I型)過敏性反応を生じる多くの血管作用性サイトカインが挙げられる）の放出を誘導する（非特許文献131および非特許文献132）。インビトロおよびインビボにおけるIgEレセプター媒介性の肥満細胞応答におけるJAKについての重要な役割は、確立された（非特許文献133）。さらに、JAK3の阻害を介した肥満細胞の活性化により媒介されるI型過敏性反応（過敏症が挙げられる）の予防もまた、報告されている（非特許文献134）。JAK3インヒビターを用いた肥満細胞の標的化は、インビトロにおいて肥満細胞を調節し、そしてインビボにおいてIgEレセプター/抗原媒介性過敏性反応を予防した。

30

#### 【0043】

近年の研究は、免疫抑制および同種移植片受容についてのJAK3の首尾よい標的化を記載した。この研究は、JAK3インヒビターの投与の際に、Wistar Furth レシピエントにおけるバッファローの心臓の同種移植片の用量依存性の生存は、対宿主性移植片病の望ましくない免疫応答を調節する可能性を示すことを証明した（非特許文献135）。

#### 【0044】

IL-4媒介性のSTATリン酸化は、慢性関節リウマチ(RA)の早期段階および後期段階に関する機構に関与している。RA滑膜および滑液における前炎症性サイトカインのアップレギュレーションは、この疾患の特徴である。IL-4媒介性のIL-4/STAT経路の活性化は、Janus Kinase (JAK1およびJAK3)に媒介され、IL-4関連のJAKキナーゼは、RA滑膜において発現されることが証明されている（非特許文献136）。

40

#### 【0045】

家族性筋萎縮性側索硬化(Familial amyotrophic lateral sclerosis (FALS))は、ALS患者の約10%に影響を及ぼす致死性の神経変性障害である。FALSマウスの生存率は、JAK特異的インヒビターによる処置の際に増加した。このことは、JAK3がFALSにおいて役割を果たすことを確認した（非特許文献137）。

#### 【0046】

50

シグナル伝達因子および転写のアクチベーター (STAT) タンパク質は、特に、JAKファミリーキナーゼにより活性化される。近年の研究からの結果は、白血病の処置のための特定のインヒビターによるJAKファミリーキナーゼの標的化によるJAK/STATシグナル伝達経路における干渉の可能性を示唆した (非特許文献138)。JAK3特定の化合物は、JAK-3発現細胞株DAUDI、RAMOS、LC1;19、NALM-6、MOLT-3、およびHL-60のクローン生成性 (clonogenic) の増殖を阻害することが示された。

#### 【0047】

動物モデルにおいて、TEL/JAK2融合タンパク質は、骨髄増殖性障害を誘導し、および造血細胞株において、TEL/JAK2の誘導は、STAT1、STAT3、STAT5、およびサイトカイン非依存性増殖の活性化をもたらした (非特許文献139)。

#### 【0048】

JAK3およびTYK2の阻害は、STAT3のチロシンリン酸化を妨げ、菌状息肉腫 (皮膚T細胞リンパ腫の形態) の細胞増殖を阻害した。これらの結果は、菌状息肉腫に存在する構成的に活性化されたJAK/STAT経路において、JAKファミリーキナーゼに関連した (非特許文献140)。同様に、STAT3、STAT5、JAK1およびJAK2は、マウスT細胞リンパ腫において構成的に活性化されることを証明された。このマウスT細胞リンパ腫は、LCK過剰発現により最初に特徴付けられ、従って、異常な細胞増殖においてJAK/STAT経路にさらに関する (非特許文献141) ことが実証された。さらに、IL-6媒介性のSTAT3活性化は、JAKのインヒビターによりブロックされ、骨髄細胞のアポトーシスへの感作を導いた (非特許文献142)。

#### 【0049】

チロシンキナーゼは、細胞内シグナル伝達経路を媒介する酵素のクラスである。これらのキナーゼの異常な活性は、細胞増殖、発癌、および細胞の分化に寄与することが示されている。従って、チロシンキナーゼの活性を調節する薬剤は、これらの酵素に関連する増殖性疾患を予防および処置するのに有用である。

#### 【0050】

Sykは、FcRI媒介性脂肪細胞の脱顆粒、および好酸球活性化において重要な役割を果たすチロシンキナーゼである。従って、Sykキナーゼは、種々のアレルギー性障害 (特に、ぜん息) に関する。Sykは、N-末端SH2ドメインを介してFcRIレセプターのリン酸化鎖に結合し、そして下流のシグナル伝達に不可欠であることが示されている (非特許文献143)。

#### 【0051】

好酸球のアポトーシスの阻害は、ぜん息における血液および組織の好酸球増加の発生のための重要な機構として提唱されている。IL-5およびGM-CSFは、ぜん息においてアップレギュレーションされ、そして好酸球のアポトーシスの阻害による血液および組織の好酸球増殖を引き起こすことが提案されている。好酸球のアポトーシスの阻害は、ぜん息における血液および組織好酸球増加の発生のための重要な機構として提案されている。Sykキナーゼは、(アンチセンスを使用する) サイトカインによる好酸球のアポトーシスの妨害に必要であると報告されている (非特許文献144)。

#### 【0052】

骨髄由来のマクロファージにおけるFcγR依存性応答およびFcγR非依存性応答におけるSykの役割は、Syk<sup>-/-</sup>胚由来の胎児肝細胞で組み換えられた照射 (irradiated) マウスキメラを使用することにより決定された。Syk欠損マクロファージは、FcγRにより誘導されるファゴサイトーシスを欠損性しているが、補体に応答して正常なファゴサイトーシスを示した (非特許文献145)。また、エーロゾル化SykアンチセンスはSyk発現を抑え、メディエーターはマクロファージから放出することが報告されている (非特許文献146)。

#### 【0053】

KDRは、VEGF (血管内皮細胞増殖因子) にも結合するチロシンキナーゼレセプタ



ーである（非特許文献147）。VEGFのKDRレセプターへの結合は、新脈管形成を誘導する。この新脈管形成とは、既に存在している血管からの毛細血管の発生である。高レベルのVEGFは、種々の癌において見出され、腫瘍の新脈管形成を生じ、癌性細胞の素早い増殖を可能にする。それゆえに、VEGF活性を抑制することは、腫瘍増殖を阻害する手段であり、そして、これは、KDRレセプターチロシキナーゼを阻害することにより達成され得ることが示されている。例えば、SU5416は、チロシキナーゼの選択的なインヒビターであり、そしてまた、腫瘍の血管新生および多くの腫瘍の増殖を抑えることが報告された（非特許文献148）。癌の処置のためのKDRチロシキナーゼの他のインヒビターもまた、報告されている（特許文献4、特許文献5、特許文献6）。

#### 【0054】

このようなインヒビターにより処置され得る癌の例としては、脳腫瘍、尿路の癌（genitourinary tract cancer）、リンパ系の癌、胃癌、喉頭の癌、肺癌、膵臓癌、乳癌、カポジ肉腫、および白血病が挙げられる。異常なチロシキナーゼ活性に関連する他の疾患および状態としては、血管性疾患、自己免疫疾患、目の状態（ocular condition）、および炎症性疾患が挙げられる。

#### 【0055】

III型レセプターチロシキナーゼ（Flt3、c-Kit、PDGF-レセプターおよびc-Fmsが挙げられる）のファミリーは、造血細胞および非造血細胞の維持、増殖、および発達において重要な役割を果たす（非特許文献149および非特許文献150）。FLT-3およびc-Kitは、幹細胞/初期前駆体（early progenitor pool）の維持、さらに成熟リンパ球および骨髄細胞の発生を調節する（非特許文献151）。両レセプターは、内因性キナーゼドメインを含み、このキナーゼドメインは、レセプターのリガンド媒介性のダイマー化の際に活性化される。活性化の際に、このキナーゼドメインは、レセプターの自己リン酸化、ならびに増殖、分化、および生存を導く活性化シグナルの増加（propagate）を促進する、種々の細胞質タンパク質のリン酸化を誘導する。FLT-3およびc-Kitレセプターシグナル伝達の下流の調節因子のいくつかとしては、PLC、PI3-キナーゼ、Grb-2、SHIPおよびSrc関連のキナーゼが挙げられる（非特許文献149）。両レセプターのチロシキナーゼは、種々の造血性悪性疾患および非造血性悪性疾患において役割を果たすことが示されている。FLT-3およびc-Kitのリガンド非依存性の活性化を誘導する変異は、急性骨髄性白血病（AML）、急性リンパ性白血病（ALL）、肥満細胞症および消化管間葉性腫瘍（GIST）に関与している。これらの変異としては、キナーゼドメインにおける単一のアミノ酸変化、または、内部の縦列重複（internal tandem duplication）、点変異、またはレセプターの膜近傍（juxtamembrane）領域のインフレーム欠失が挙げられる。活性化変異することに加えて、過剰発現した野生型FLT-3またはc-Kitのリガンド依存性の（オートクラインまたはパラクリン）刺激は、悪性疾患の表現型に寄与し得る（非特許文献149）。

#### 【0056】

c-fmsは、マクロファージコロニー刺激因子レセプター（M-CSF-1R）をコードする。このレセプターは、大部分は単球/マクロファージ系列において発現される（非特許文献152）。MCSF-1Rおよびそのリガンドは、マクロファージ系列の増殖および分化を調節する。他のファミリーメンバーと同様に、MCSF-1Rは、レセプターのリガンド誘導のダイマー化の際に活性化される内因性キナーゼドメインを含む。MCSF-1Rはまた、非造血細胞（乳腺上皮細胞およびニューロンが挙げられる）において発現される。このレセプターにおける変異は、潜在的に骨髄性白血病に関連し、その発現は、転移性の乳癌、子宮癌、および子宮内膜癌に関する（非特許文献150、および非特許文献153）。MCSF-1Rのアンタゴニストについての別のあり得る適応症は、骨粗しょう症がある（非特許文献154）。

#### 【0057】

Aurora-2は、ヒト癌（例えば、結腸癌、乳癌、および他の固形腫瘍）に関する

10

20

30

40

50

セリン/スレオニンプロテインキナーゼである。このキナーゼは、細胞周期を調節するタンパク質リン酸化現象に関する。特に、Aurora-2は、有糸分裂の間、染色体の正確な分離を制御する役割を果たす。細胞周期の調節の失敗は、細胞増殖および他の異常を誘導し得る。ヒト結腸癌組織において、Aurora-2タンパク質は、過剰発現されることが見出されている（非特許文献155；非特許文献156；非特許文献157）。

#### 【0058】

トランスホーミング増殖因子-（TGF-）活性化キナーゼ1（TAK-1）は、67kDaのユビキチン依存性セリン-スレオニンキナーゼである。このキナーゼは、有糸分裂活性化タンパク質（MAP）キナーゼキナーゼキナーゼ（MAPKKKまたはMEKKK）として機能する（非特許文献158）。

10

#### 【0059】

TGF-スーパーファミリーメンバーにより刺激されると当初記載されていた（非特許文献159）TAK-1はまた、前炎症性サイトカインを含む多くの細胞調節因子からのシグナル伝達において機能することにおいても公知である。TAK-1は、IL-1/TLRリガンド（非特許文献160および非特許文献161）およびTNF-（非特許文献162）からのシグナル伝達のために重要である。さらに、TAK-1は、IL-18シグナル伝達（非特許文献163）、RANKLシグナル伝達（非特許文献164）、およびセラミドシグナル伝達（非特許文献165）において役割を果たす。

対応する細胞表面レセプターとの相互作用を介して、これらのリガンドは、TAK-1を刺激して種々の経路（例えば、IKK/NF- $\kappa$ B、JNK、およびp38）にシグナルを中継する。これらの経路は、細胞プロセス（アポトーシス（非特許文献166）、分化（非特許文献167）、および細胞周期の進行（非特許文献168）が挙げられる）に重要な調節因子である。

20

#### 【0060】

シグナル伝達経路の改変は、細胞内のプロセスを変更し、そして疾患に寄与し得る。多くの細胞表面レセプターからのシグナル伝達における中心的な役割のために、TAK-1は、種々の疾患のための重要な治療標的であり得る。サイトカインIL-1およびTNFは、慢性関節リウマチおよび他の炎症性疾患における炎症の重要な調節因子である（非特許文献169）。これらの場合において、TAK-1は、疾患関連細胞応答の調節において重要であり得る（非特許文献170）。TAK-1は、細胞繊維症応答に影響及ぼす（非特許文献171）。TAK-1はまた、心不全（非特許文献172）、骨粗しょう症（非特許文献164）、および肝細胞癌の細胞の生存（非特許文献173）において役割を果たす。TAK-1シグナル伝達は、神経突起伸張に影響を及ぼし得（非特許文献174）、脂肪生成の制御（非特許文献167）、および心筋細胞の分化（非特許文献175）に関する。

30

#### 【0061】

プロテインキナーゼの生物学的重要性の結果として、治療的に有効なプロテインキナーゼインヒビターに、現在の関心がもたれている。

【特許文献1】国際公開第99/65897号パンフレット

【特許文献2】国際公開第00/38675号パンフレット

40

【特許文献3】国際公開第00/38675号パンフレット

【特許文献4】国際公開第98/54093号パンフレット

【特許文献5】国際公開第99/16755号パンフレット

【特許文献6】国際公開第00/12089号パンフレット

【非特許文献1】Hardie, G. および Hanks, S. The Protein Kinase Facts Book, I and II, Academic Press, San Diego, CA: 1995

【非特許文献2】Hanks, S. K., Hunter, T., FASEB J. 1995, 9, 576-596

【非特許文献3】Knightonら, Science, 1991, 253, 407-4

50

1 4

【非特許文献4】Hiles<sup>5</sup>, Cell, 1992, 70: 419 - 429【非特許文献5】Kunz<sup>5</sup>, Cell, 1993, 73, 585 - 596【非特許文献6】Garcia-Bustos<sup>5</sup>, EMBO J. 1994, 13: 2352 - 2361【非特許文献7】Longati, P.<sup>5</sup>, Curr. Drug Targets 2001, 2, 41 - 55

【非特許文献8】Trusolino, L. および Comoglio, P. Nature Rev. Cancer 2002, 2, 289 - 300

【非特許文献9】Cooper, C. S.<sup>5</sup>, Nature 1984, 311, 29 - 33 10【非特許文献10】Schmidt, L.<sup>5</sup>, Nat. Genet. 1997, 16, 68 - 73【非特許文献11】Jeffers, M.<sup>5</sup>, Proc. Nat. Acad. Sci. 1997, 94, 11445 - 11550【非特許文献12】Jeffers, M.<sup>5</sup>, Oncogene 1996, 13, 853 - 856【非特許文献13】Michieli, P.<sup>5</sup>, Oncogene 1999, 18, 5221 - 5231【非特許文献14】Zeng, Q.<sup>5</sup>, J. Biol. Chem. 2002, 277, 25203 - 25208 20【非特許文献15】Ginordano, S.<sup>5</sup>, Proc. Nat. Acad. Sci. 94: 13868 - 13872, 1997【非特許文献16】Bottaro, D. P.<sup>5</sup>, Science 251: 802 - 804, 1991【非特許文献17】Long<sup>5</sup>, Met Receptor Overexpression and Oncogenic Ki-ras Mutation Cooperate to Enhance Tumorigenicity of Colon Cancer Cells in Vivo. Mol Cancer Res. 2003年3月; 1(5): 393 - 401 30【非特許文献18】Fujisaki<sup>5</sup>, CD44 stimulation induces integrin-mediated adhesion of colon cancer cell lines to endothelial cells by up-regulation of integrins and c-Met and activation of integrins. Cancer Res. 1999年9月1日; 59(17): 4427 - 34【非特許文献19】Hiscox<sup>5</sup>, Association of the HGF/SF receptor, c-met, with the cell-surface adhesion molecule, E-cadherin, and catenins in human tumor cells. Biochem Biophys Res Commun. 1999年8月2日; 261(2): 406 - 11 40【非特許文献20】Herynk<sup>5</sup>, Activation of c-Met in colorectal carcinoma cells leads to constitutive association of tyrosine-phosphorylated beta-catenin. Clin Exp Metastasis. 2003; 20(4): 291 - 300【非特許文献21】Wielenga<sup>5</sup>, Expression of c-Met and heparan-sulfate proteoglycan forms of CD44 in colorectal cancer. Am J Pathol. 2000年11月; 157(5): 1563 - 73; 50

- 【非特許文献22】Di Renzo $\bar{\text{S}}$ , Overexpression and amplification of the Met/HGF receptor gene during the progression of colorectal cancer. Clin. Cancer Res., 1:147-154, 1995
- 【非特許文献23】Mao $\bar{\text{S}}$ , Activation of c-Src by receptor tyrosine kinases in human colon cancer cells with high metastatic potential. Oncogene, 15:3083-3090, 1997.
- 【非特許文献24】Hirose $\bar{\text{S}}$ , Clinical importance of cMet protein expression in high grade astrocytic tumors. Neurol. Med. - Chir. 38:851-859, 1998 10
- 【非特許文献25】Hirose $\bar{\text{S}}$ , Immunohistochemical examination of cMet protein expression in astrocytic tumors. Acta Neuropathol. 95:345-351, 1998
- 【非特許文献26】Koocheekpour $\bar{\text{S}}$ , Met and hepatocyte growth factor expression in human gliomas. Cancer Res. 57:5391-5398
- 【非特許文献27】Latera $\bar{\text{S}}$ , HGF expression enhances 20 human glioblastoma tumorigenicity and growth. Biochem. Biophys. Res. Commun. 235:743-747
- 【非特許文献28】Moriyama $\bar{\text{S}}$ , Concomitant expression of hepatocyte growth factor, HGF activator and cMet genes in human glioma cells in vitro. FEBS Lett. 372:78-82, 1995
- 【非特許文献29】Nabeshima $\bar{\text{S}}$ , Expression of cMet correlates with grade of malignancy in human astrocytic tumors: an immunohistochemical study. Histopathology 31:436-443, 1997 30
- 【非特許文献30】Shiota $\bar{\text{S}}$ , Coexpression of hepatocyte growth factor and its receptor (cMet) in HGL4 glioblastoma cells. Lab. Investig. 53:511-516, 1996
- 【非特許文献31】Welch $\bar{\text{S}}$ , Hepatocyte growth factor and receptor (cMet) in normal and malignant astrocytic cells. Anticancer Res. 19:1635-1640, 1999 40
- 【非特許文献32】Bowers $\bar{\text{S}}$ , HGF protects against cytotoxic death in human glioblastoma via PI3-K and Akt-dependent pathways. Cancer Res. 60:4277-4283, 2000.
- 【非特許文献33】Growth and angiogenesis of human breast cancer in a nude mouse tumour model is reduced by NK4, the HGF antagonist. Carcinogenesis, 2003年5月9日.
- 【非特許文献34】PNAS, Vol 95, pp14417-14422, 1998年11月

- 【非特許文献35】The Journal of Cell Biology, Vol. 153, 2001, p. 1023 - 1033
- 【非特許文献36】Comoglio, P. M. および Trusolino, L. j. Clin. Invest. 2002, 109, 857 - 862
- 【非特許文献37】Wang, R. 5, J. Cell. Biol. 2001, 153, 1023 - 1034
- 【非特許文献38】Liang, T. J. 5, J. Clin. Invest. 1996, 97, 2872 - 2877
- 【非特許文献39】Jiang, W. G. 5, Clin. Cancer Res. 2001, 7, 2555 - 2562
- 【非特許文献40】Abounader, R. 5, FASEB J. 2002 16, 108 - 110
- 【非特許文献41】Fazekas, K. 5, Chin. Exp. Metastasis 2000, 18, 639 - 649
- 【非特許文献42】Elliot, B. E. 5, 2002, Can. J. Physiol. Pharmacol. 80, 91 - 102
- 【非特許文献43】Knudsen, B. S. 5, Urology 2002, 60, 1113 - 1117
- 【非特許文献44】Siegfried, J. M. 5, Ann. Thorac. Surg. 1998, 66, 1915 - 1918
- 【非特許文献45】Amemiya, H. 5, Oncology 2002, 63, 286 - 296
- 【非特許文献46】Giordano, S. 5: The Semaphorin 4D receptor controls invasive growth by coupling with Met. Nature Cell Biol. 4: 720 - 724, 2002
- 【非特許文献47】Yamamoto, Y. 5, J. Hypertens. 2001, 19, 1975 - 1979
- 【非特許文献48】Morishita, R. 5, Endocr. J. 2002, 49, 273 - 284
- 【非特許文献49】Crestani, B. 5, Lab. Invest. 2002, 82, 1015 - 1022
- 【非特許文献50】Coghlan 5, Chemistry & Biology, 7, 793 - 803 (2000)
- 【非特許文献51】Kim および Kimmel, Curr. Opinion Genetics Dev., 10, 508 - 514 (2000)
- 【非特許文献52】Kaytor および Orr, Curr. Opin. Neurobiol., 12, 20 275 - 8 (2000);
- 【非特許文献53】Haq 5, J. Cell Biol., 151, 117 - 30 (2000);
- 【非特許文献54】Eldar - Finkelman, Trends Mol. Med., 8, 126 - 32 (2002)
- 【非特許文献55】Klein 5, PNAS, 93, 8455 - 8459 (1996)
- 【非特許文献56】Cross 5, Biochem. J., 303, 21 - 26 (1994)
- 【非特許文献57】Cohen, Biochem. Soc. Trans., 21, 555 - 567 (1993)
- 【非特許文献58】Massillon 5, Biochem J. 299, 123 - 128 (1994)
- 【非特許文献59】Cohen および Frame, Nat. Rev. Mol. Cell.

10

20

30

40

50

B i o l . , 2 , 7 6 9 - 7 6 ( 2 0 0 1 )

【非特許文献60】Li<sup>5</sup>, 1997

【非特許文献61】Choi<sup>5</sup>, 1996

【非特許文献62】Charriaut-Marlangue<sup>5</sup>, 1998

【非特許文献63】GrahmおよびChen, 2001

【非特許文献64】Murphy<sup>5</sup>, 1999

【非特許文献65】Nicotera<sup>5</sup>, 1999

【非特許文献66】Kaytor & Orr, Curr Opin Neurobiol, 12: 275, 2002

【非特許文献67】Culbert<sup>5</sup>, 2001

【非特許文献68】Wang<sup>5</sup>, Brain Res, 859, 381-5, 2000

【非特許文献69】Sasaki<sup>5</sup>, Neurol Res, 23, 588-92, 2001

【非特許文献70】Fisher<sup>5</sup> 1995

【非特許文献71】Song<sup>5</sup> 2002

【非特許文献72】Hashimoto<sup>5</sup>, 2002

【非特許文献73】Jonassen<sup>5</sup>, Circ Res, 89: 1191, 2000

【非特許文献74】Matsui<sup>5</sup>, Circulation, 104: 330, 2001

【非特許文献75】Miao<sup>5</sup>, J Mol Cell Cardiol, 32: 2397, 2000

【非特許文献76】Fujio<sup>5</sup>, Circulation<sup>5</sup>, 101: 660, 2000

【非特許文献77】Noshita<sup>5</sup>, Neurobiol Dis, 9: 294, 2002

【非特許文献78】Dietrich<sup>5</sup>, J Neurotrauma, 13: 309, 1996

【非特許文献79】Li<sup>5</sup>, Bipolar Disord, 4: 137, 2002

【非特許文献80】Lijam<sup>5</sup>, Cell, 90: 895, 1997

【非特許文献81】Hall<sup>5</sup>, Mol Cell Neurosci, 20: 257, 2002

【非特許文献82】Lovestone<sup>5</sup>, Curr. Biol., 4, 1077-86 (1994)

【非特許文献83】Brownlees<sup>5</sup>, Neuroreport 8, 3251-55 (1997)

【非特許文献84】Lucas<sup>5</sup>, EMBO J, 20: 27-39 (2001)

【非特許文献85】Pei<sup>5</sup>, J Neuropathol Exp Neurol, 58, 1010-19 (1999)

【非特許文献86】Aplin<sup>5</sup> (1996), J Neurochem 67: 699

【非特許文献87】Sun<sup>5</sup> (2002), Neurosci Lett 321: 61

【非特許文献88】Takashima<sup>5</sup> (1998), PNAS 95: 9637

【非特許文献89】Kirschbaum<sup>5</sup> (2001), J Biol Chem 276: 7366

【非特許文献90】Takashima<sup>5</sup> (1998), Neurosci Res 31: 317

【非特許文献91】Takashima<sup>5</sup> (1993), PNAS 90: 7789

【非特許文献92】Suhara<sup>5</sup> (2003), Neurobiol Aging. 24: 437

10

20

30

40

50

- 【非特許文献93】De Ferrarĩ (2003) Mol Psychiatry 8:195
- 【非特許文献94】Piginoĩ, J Neurosci, 23:4499, 2003
- 【非特許文献95】Yamaguchiĩ (1996), Acta Neuropathol 92:232
- 【非特許文献96】Hernandezĩ (2002), J Neurochem 83:1529
- 【非特許文献97】McLaurĩ, Nature Med, 8:1263, 2002
- 【非特許文献98】Phielĩ (2003) Nature 423:435 10
- 【非特許文献99】Morfĩniĩ, 2002
- 【非特許文献100】WilliamsonおよびCleveland, 1999
- 【非特許文献101】Waritaĩ, Apoptosis, 6:345, 2001
- 【非特許文献102】Sanchezĩ, 2001
- 【非特許文献103】Grotheĩ, Brain Res, 885:172, 2000
- 【非特許文献104】GrotheおよびNikkah, 2001
- 【非特許文献105】Zhongĩ, Nature, 395, 698-702 (1998)
- 【非特許文献106】Peĩ, J. Neuropathol. Exp, 56, 70-78 (1997) 20
- 【非特許文献107】Smithĩ, Bio-org. Med. Chem. 11, 635-639 (2001)
- 【非特許文献108】Wangĩ, Circ Res, 90:340, 2002
- 【非特許文献109】Liuĩ, FASEB J, 16:950, 2002
- 【非特許文献110】Kimĩ, J Biol Chem, 277:41888, 2002
- 【非特許文献111】Carmichaelĩ, J Biol Chem., 277:33791, 2002
- 【非特許文献112】Bijurĩ, J Biol Chem, 275:7583, 2000 30
- 【非特許文献113】Wytttenbachĩ, Hum Mol Genet, 11:1137, 2002
- 【非特許文献114】Copelmanĩ, 2000
- 【非特許文献115】Messersmithĩ, 2000
- 【非特許文献116】HinksおよびFranklin, 2000
- 【非特許文献117】OhおよびYong, 1996
- 【非特許文献118】Gogateĩ, 1994
- 【非特許文献119】Ruffĩni, 2001
- 【非特許文献120】Kishimotoĩ Genes Dev, 14:1181, 2000 40
- 【非特許文献121】Millar, J Invest Dermatol, 118:216, 2002
- 【非特許文献122】Andlĩ, Dev Cell 2:643, 2002
- 【非特許文献123】Van Materĩ, Genes Dev, 17:1219, 2003
- 【非特許文献124】Vijayaraghavanĩ, Biol Reprod, 54:709, 1996
- 【非特許文献125】Smithĩ, J Androl, 20:47, 1999
- 【非特許文献126】Vijayaraghavanĩ, Biol Reprod, 62:1647, 2000 50

- 【非特許文献127】Luconi $\bar{\Delta}$ , Human Reprod, 16:1931, 2001
- 【非特許文献128】Frank Mol. Med. 5:432-456(1999)
- 【非特許文献129】Seidel $\bar{\Delta}$ , Oncogene 19:2645-2656(2000)
- 【非特許文献130】Suzuki $\bar{\Delta}$ , Blood 96:2172-2180(2000)
- 【非特許文献131】Gordon $\bar{\Delta}$ , Nature 346:274-276(1990)
- 【非特許文献132】Galli, N. Engl. J. Med., 328:257-265(1993) 10
- 【非特許文献133】Malaviya $\bar{\Delta}$ , Biochem. Biophys. Res. Commun. 257:807-813(1999)
- 【非特許文献134】Malaviya $\bar{\Delta}$ , J. Biol. Chem. 274:27028-27038(1999)
- 【非特許文献135】Kirken, transpi. proc. 33:3268-3270(2001)
- 【非特許文献136】Muller-Ladner $\bar{\Delta}$ , J. Immunol. 164:3894-3901(2000)
- 【非特許文献137】Trieu $\bar{\Delta}$ , Biochem. Biophys. Res. Commun. 267:22-25(2000) 20
- 【非特許文献138】Sudbeck $\bar{\Delta}$ , Clin. Cancer Res. 5:1569-1582(1999)
- 【非特許文献139】Schwaller $\bar{\Delta}$ , EMBO J. 17:5321-5333(1998)
- 【非特許文献140】Nielsen $\bar{\Delta}$ , Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A. 94:6764-6769(1997)
- 【非特許文献141】Yu $\bar{\Delta}$ , J. Immunol. 159:5206-5210(1997)
- 【非特許文献142】Cattlett-Falcone $\bar{\Delta}$ , Immunity 10:105-115(1999) 30
- 【非特許文献143】Taylor $\bar{\Delta}$ , Mol. Cell. Biol. 1995, 15, 4149
- 【非特許文献144】Yousefi $\bar{\Delta}$ , J. Exp. Med. 1996, 183, 1407
- 【非特許文献145】Kiefer $\bar{\Delta}$ , Mol. Cell. Biol. 1998, 18, 4209
- 【非特許文献146】Stenton $\bar{\Delta}$ , J. Immunology 2000, 164, 3790
- 【非特許文献147】Neufeld $\bar{\Delta}$ , 1999, FASEB J., 13, 9 40
- 【非特許文献148】Fong $\bar{\Delta}$ , 1999, Cancer Res. 59, 99
- 【非特許文献149】Scheijen, B, Griffin JD, Oncogene, 2002, 21, 303314-3333
- 【非特許文献150】Reilly, JT, British Journal of Haematology, 2002, 116, 744-757
- 【非特許文献151】Lyman, S, Jacobsen, S, Blood, 1998, 91, 1101-1134
- 【非特許文献152】Dai, XM $\bar{\Delta}$ , Blood, 2002, 99, 111-120
- 【非特許文献153】Kacinski, BM, Mol. Reprod and Dev el., 1997, 46, 71-74 50



【非特許文献154】Teitelbaum, S, Science 2000, 289, 1504 - 1508

【非特許文献155】Bischoffs, EMBO J., 17, 3052 - 3065 (1998)

【非特許文献156】Schumacher, J. Cell Biol., 143, 1635 - 1646 (1998)

【非特許文献157】Kimura, J. Biol. Chem., 272, 13766 - 13771 (1997)

【非特許文献158】Wang, C., Nature 2001, 412, 346 - 351

【非特許文献159】Yamaguchi K., Science 1995, 270, 2008 - 2011

【非特許文献160】Holtmann H., J. Biol. Chem. 2001, 276, 3508 - 3516

【非特許文献161】Jiang Z., J. Biol. Chem. 2003, 278, 16713 - 16719

【非特許文献162】Takaesu G., J. Mol. Biol. 2003, 326, 105 - 115

【非特許文献163】Wald, D., Eur. J. Immunol. 2001, 31, 3747 - 3754

【非特許文献164】Mizukami J., Mol. Cell Biol. 2002, 22, 992 - 1000

【非特許文献165】Shirakabe K., J. Biol. Chem. 1997, 272, 8141 - 8144

【非特許文献166】Edlund S., Mol Biol Cell. 2003, 14, 529 - 544

【非特許文献167】Suzawa, M., Nat Cell Biol 2003, 5, 224 - 230

【非特許文献168】Bradham CA, Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2001 281, G1279 - 89

【非特許文献169】Maini RN. および Taylor PC. Ann. Rev. Med. 2000, 51, 207 - 229

【非特許文献170】Hammaker DR, J. Immunol. 2004, 172, 1612 - 1618

【非特許文献171】Ono K., Biochem. Biophys. Res. Commun. 2003, 307, 332 - 337

【非特許文献172】Zhang, D., Nat. Med. 2000, 6, 556 - 563

【非特許文献173】Arsura M, Oncogene 2003, 22, 412 - 425

【非特許文献174】Yanagisawa M., Genes Cells. 2001, 6, 1091 - 1099

【非特許文献175】Monzen K., J. Cell Biol. 2001, 153 (4), 687 - 698

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0062】

従って、プロテインキナーゼの活性化に関連する種々の疾患または状態における処置に有用なプロテインキナーゼのインヒビターを発見する必要があるに大いにある。不十分な処置しかその活性化に関する障害の大部分に現在利用可能でないとすれば、特に、c-Met、

10

20

30

40

50

G S K 3、J A K、S Y K、K D R、F L T - 3、c - K i t、A u r o r a または T A K - 1 のインヒビターとして有用な化合物を発見することが望ましい。

【課題を解決するための手段】

【0063】

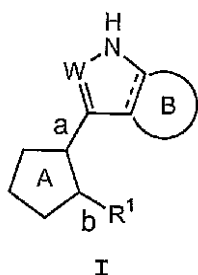
(発明の要旨)

本発明の化合物およびその薬学的に受容可能な組成物は、プロテインキナーゼのインヒビターとして有用である。特定の実施形態において、これらの化合物は、c - M e t プロテインキナーゼ、G S K 3 プロテインキナーゼ、J A K プロテインキナーゼ、S Y K プロテインキナーゼ、K D R プロテインキナーゼ、F L T - 3 プロテインキナーゼ、c - K i t プロテインキナーゼ、A u r o r a プロテインキナーゼまたは T A K - 1 プロテインキナーゼのインヒビターとして有効である。これらの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩は、以下の一般式：

10

【0064】

【化18】



20

を有し、ここで、W、環 A、環 B、および R<sup>1</sup> は、以下に規定されるとおりである。結合 a および結合 b は、式 I において環 A の配向を規定するためにマークされる。結合 a は、環 A と二環式環（環 B を含む）との間の結合である。結合 b は、環 A と R<sup>1</sup> との間の結合である。結合 a および結合 b はまた、以下の節で示される環 A の例に対してマークされる。本出願における全ての式および化合物は、これらの結合により下に示される方向性に従う。

【0065】

これらの化合物およびその薬学的に受容可能な組成物は、種々の疾患、障害または状態（癌および他の増殖性疾患が挙げられるが、これらに限定されない）を処置または予防するのに有用である。

30

【0066】

本発明により提供される化合物はまた、生物学的現象および病理学的現象におけるキナーゼの研究；このようなキナーゼにより媒介される細胞内シグナル伝達経路の研究；および新規キナーゼインヒビターの比較評価に有用である。

【0067】

(発明の詳細な説明)

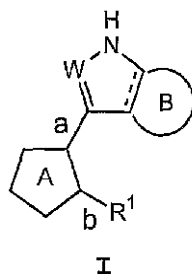
(I. 本発明の化合物の一般的な記載)

本発明は、式 I の化合物：

40

【0068】

【化19】



50

またはその薬学的に受容可能な塩に関し、ここで：

Wは、C HまたはNであり；

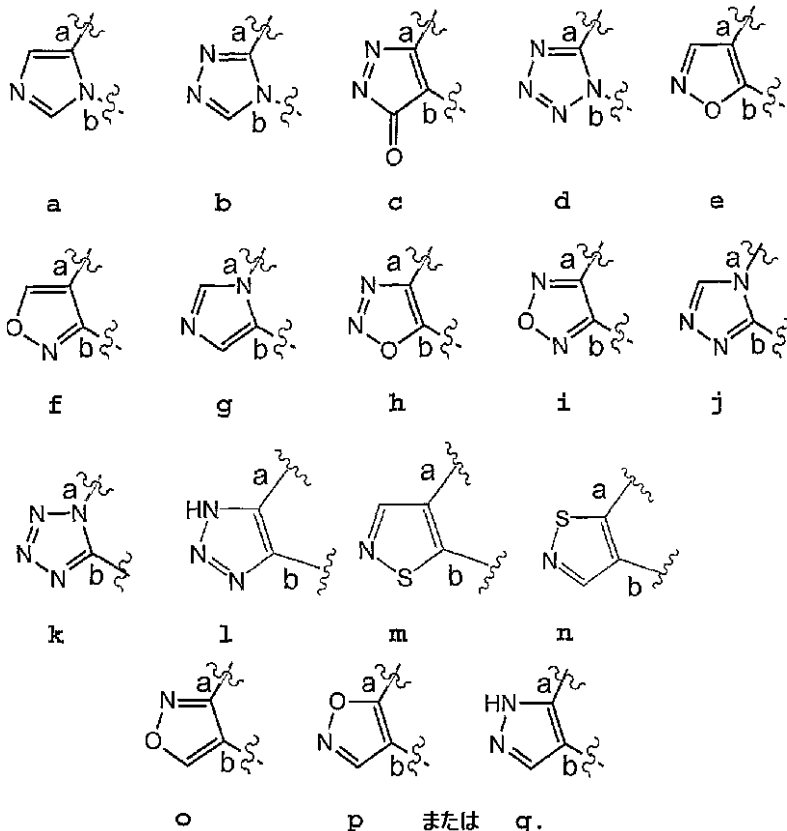
環Bは、必要に応じて置換された5～6員のヘテロアリール環であり、この環は、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0～3個のヘテロ原子を有し；

R<sup>1</sup>は、0～3個の窒素を有する必要に応じて置換された6員のアリール環であり；そして、

環Aは、以下：

【0069】

【化20】



10

20

30

から必要に応じて選択される置換された環である。

【0070】

環Bが、ヘテロ原子を有さない6員の環である（すなわち、フェニル環ではない）場合、縮合ベンゾ環を形成し得る。本発明の1つの実施形態において、環Aが（b）、（d）、または（e）である場合、環Bは、ヘテロ原子を有さない6員の環ではなく（すなわち、フェニル環ではない）、従って縮合ベンゾ環を形成しない。別の実施形態において、環Aが（b）、（d）、または（e）である場合、環Bはピリジル環である（すなわち、環Bおよび環Bに縮合した環は、アザインドールを形成する）。この実施形態の好ましい形態において、このアザインドール中の窒素原子は、7-アザインドールとして配向される（例えば、化合物1を参照のこと）。

40

【0071】

本発明の別の実施形態において、環Aが（b）である場合、環Aは、-SR<sup>0</sup>で置換されない。

【0072】

（2．化合物および定義）

本発明の化合物には、上で一般的に記述したものが挙げられ、さらに、本明細書中で開示したクラス、下位分類および種により例示される。本明細書中で使用する以下の定義は、特に明記しない限り、適用される。本発明の目的のために、化学元素は、the Periodic Table of the Elements, CAS version

50

, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. に従って、同定される。さらに、有機化学の一般的な原理は、「Organic Chemistry」、Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 および「March's Advanced Organic Chemistry」、5th Ed., Ed.: Smith, M. B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001 で記述されており、それらの全内容は、本明細書中で参考として援用されている。

#### 【0073】

本明細書中で記述する本発明の化合物は、必要に応じて、1個またはそれ以上の置換基（例えば、上で一般に例示したもの、または本発明の特定のクラス、下位分類および種で代表されるもの）で置換され得る。「必要に応じて置換した」との語句は、「置換または非置換」との語句と交換可能に使用されることが分かる。一般に、「置換された」との用語（その前に「必要に応じて」との用語が付いていようといまいと）は、特定した置換基のラジカルを有する所定の構造にある水素ラジカルを置き換えることを意味する。特に明記しない限り、必要に応じて置換した基は、その基の各置換可能位置で置換基を有し得、任意の所定の構造にある1個より多い位置が特定した基から選択される1個より多い置換基で置換され得るとき、その置換基は、どの位置でも、同一または異なり得る。本発明で想定される置換基および変数の組合せは、好ましくは、例えば、安定な化合物または化学的に実現可能な化合物の形成を生じるものである。本明細書中で使用する「安定な」との用語は、それらの製造、検出、好ましくは、それらの回収、精製、および本明細書中で開示した目的の1つまたはそれ以上に使用することを可能にする条件に晒すとき、実質的に変化しない化合物を意味する。ある実施態様では、安定な化合物または化学的に実現可能な化合物は、水分または他の化学的に反応性の状態なしで、40℃以下の温度で、少なくとも1週間保持したとき、実質的に変化しないものである。

#### 【0074】

本明細書中で使用する「脂肪族」または「脂肪族基」との用語は、直鎖（すなわち、分枝していない）または分枝炭化水素鎖（これは、完全に飽和しているか、または1個またはそれ以上の不飽和単位を含有する）または単環式炭化水素または二環式炭化水素（これは、完全に飽和しているか、または1個またはそれ以上の不飽和単位を含有する）であるが、芳香族ではなく（これはまた、本明細書中にて、「炭素環式」または「シクロアルキル」とも呼ばれる）、分子の残りと単一の結合点を有する。特に明記しない限り、脂肪族基は、1個～20個の脂肪族炭素原子を含有する。ある実施態様では、脂肪族基は、1個～10個の脂肪族炭素原子を含有する。他の実施態様では、脂肪族基は、1個～8個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施態様では、脂肪族基は、1個～6個の脂肪族炭素原子を含有し、さらに他の実施態様では、脂肪族基は、1個～4個の脂肪族炭素原子を含有する。ある実施態様では、「環状脂肪族」（または「炭素環式」または「シクロアルキル」とは、単環式 $C_3 \sim C_8$ 炭化水素または二環式 $C_8 \sim C_{12}$ 炭化水素を意味し、これは、完全に飽和しているか、または1個またはそれ以上の不飽和単位を含有するが、それは、芳香族ではなく、分子の残りと単一の結合点を有し、ここで、該二環式の環系にある任意の個々の環は、3員～7員を有する。適当な脂肪族基には、直鎖または分枝の置換または非置換アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、およびそれらの混成体（例えば、（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキルまたは（シクロアルキル）アルケニル）が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0075】

本明細書中で使用する「ヘテロサイクル」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロ環状脂肪族」または「複素環」との用語は、1個またはそれ以上の環メンバーが別個に選択したヘテロ原子である単環式、二環式または三環式の環系を意味する。ある実施態様では、この「ヘテロサイクル」基、「ヘテロシクリル」基、「ヘテロ環状脂肪族」基または「複素環」

基は、3個～14個の環メンバーを有し、ここで、1個またはそれ以上の環メンバーは、酸素、イオウ、窒素またはリンから別個に選択されるヘテロ原子であり、そして該系内の各環は、3個～7個の環メンバーを含有する。

【0076】

「ヘテロ原子」との用語は、1種またはそれ以上の酸素、イオウ、窒素、リンまたはケイ素（窒素、イオウ、リンまたはケイ素の任意の酸化形状；任意の塩基性窒素の四級化形状；複素環の置換可能窒素（例えば、N(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリル中のもののように）、NH（ピロリジニル中のもののように）またはNR<sup>+</sup>（N-置換ピロリジニル中のもののように）を含めて）を意味する。

【0077】

本明細書中で使用する「不飽和」との用語は、ある部分が1個またはそれ以上の不飽和単位を有することを意味する。

【0078】

本明細書中で使用する「アルコキシ」または「チオアルキル」との用語は、酸素（「アルコキシ」）またはイオウ（「チオアルキル」）原子を介して炭素主鎖に結合したアルキル基（これは、先に定義した）を意味する。

【0079】

「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」および「ハロアルコキシ」との用語は、場合によっては、1個またはそれ以上のハロゲン原子で置換され得るアルキル、アルケニルまたはアルコキシを意味する。「ハロゲン」との用語は、F、Cl、BrまたはIを意味する。

【0080】

「アリール」との用語は、単独で、または「アラルキル」、「アラルコキシ」または「アリールオキシアルキル」のようなそれより大きい部分の一部として使用されるが、全部で5員～14員を有する単環式、二環式および三環式の環系を意味し、ここで、この環系内の各環は、3員～7員を含有する。「アリール」との用語は、「アリール環」との用語と交換可能に使用され得る。「アリール」との用語はまた、以下で定義するヘテロアリール環系を意味する。

【0081】

「ヘテロアリール」との用語は、単独で、または「ヘテロアラルキル」または「ヘテロアリールアルコキシ」のようなそれより大きい部分の一部として使用されるが、全部で5員～14員を有する単環式、二環式および三環式の環系を意味し、ここで、この系内の少なくとも1個の環は、芳香族であり、この系内の少なくとも1個の環は、1個またはそれ以上のヘテロ原子を含有し、ここで、この系内の各環は、3員～7員を含有する。「ヘテロアリール」との用語は、「ヘテロアリール環」との用語または「ヘテロ芳香族」との用語と交換可能に使用され得る。

【0082】

アリール（アラルキル、アラルコキシ、アリールオキシアルキルなどを含めて）基またはヘテロアリール（ヘテロアラルキルおよびヘテロアリールアルコキシなどを含めて）基は、1個またはそれ以上の置換基を含有し得る。上でまたはアリール基またはヘテロアリール基の不飽和炭素原子上の適当な置換基は、一般に、以下から選択される：オキソ；ハロゲン；-B(OH)<sub>2</sub>；-R<sup>0</sup>；-OR<sup>0</sup>；-SR<sup>0</sup>；アリール；ヘテロアリール；1,2-メチレンジオキシ；1,2-エチレンジオキシ；-CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>脂肪族)；必要に応じて置換した5員～6員複素環；必要に応じてR<sup>0</sup>で置換したフェニル（フェニル）；必要に応じてR<sup>0</sup>で置換した-O（フェニル）；必要に応じてR<sup>0</sup>で置換した-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>～<sub>2</sub>（フェニル）；必要に応じてR<sup>0</sup>で置換した-CH=CH（フェニル）；-NO<sub>2</sub>；-CN；-N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>；-NR<sup>0</sup>C(O)R<sup>0</sup>；-NR<sup>0</sup>C(O)N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>；-NR<sup>0</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>0</sup>；-NR<sup>0</sup>NR<sup>0</sup>C(O)R<sup>0</sup>；-NR<sup>0</sup>NR<sup>0</sup>C(O)N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>；-NR<sup>0</sup>NR<sup>0</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>0</sup>；-C(O)C(O)R<sup>0</sup>；-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>0</sup>；-CO<sub>2</sub>R<sup>0</sup>；-C(O)R<sup>0</sup>；-C(O)N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>；-OC(O)N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>；

10

20

30

40

50

$R^0$  )<sub>2</sub> ; - S ( O )<sub>2</sub> R<sup>0</sup> ; - S O<sub>2</sub> N ( R<sup>0</sup> )<sub>2</sub> ; - S ( O ) R<sup>0</sup> ; - N R<sup>0</sup> S O<sub>2</sub> N ( R<sup>0</sup> )<sub>2</sub> ; - N R<sup>0</sup> S O<sub>2</sub> R<sup>0</sup> ; - C ( = S ) N ( R<sup>0</sup> )<sub>2</sub> ; - C ( = N H ) - N ( R<sup>0</sup> )<sub>2</sub> ; または - ( C H<sub>2</sub> )<sub>0 ~ 2</sub> N H C ( O ) R<sup>0</sup> ; ここで、R<sup>0</sup> の各存在は、水素、必要に応じて置換した C<sub>1 ~ 6</sub> 脂肪族、必要に応じて置換した 5 員 ~ 9 員ヘテロアリールまたは複素環、フェニル、- O ( フェニル ) または - C H<sub>2</sub> ( フェニル )、必要に応じて置換した - O ( 5 員 ~ 6 員複素環 )、必要に応じて置換した - C O ( 5 員 ~ 6 員複素環 )、または必要に応じて置換した - C H<sub>2</sub> ( 5 員 ~ 6 員複素環 ) ; または上記定義にもかかわらず、R<sup>0</sup> の 2 個の別個の存在は、同じ置換基または異なる置換基上にて、各 R<sup>0</sup> 基が結合する原子と一緒にあって、5 員 ~ 8 員ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリール環または 3 員 ~ 8 員シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール環を形成し、この環は、0 個 ~ 3 個のヘテロ原子を有し、このヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素またはイオウから選択される。

10

## 【 0 0 8 3 】

R<sup>0</sup> の脂肪族基上の任意の置換基は、アリール、フェニル、ヘテロアリール、N H<sub>2</sub>、N H ( C<sub>1 ~ 4</sub> 脂肪族 )、N ( C<sub>1 ~ 4</sub> 脂肪族 )<sub>2</sub>、N H ( C H<sub>2</sub> ) フェニル、ハロゲン、- N H S O<sub>2</sub> ( C<sub>1 ~ 4</sub> 脂肪族 )、C<sub>1 ~ 4</sub> 脂肪族、O H、O ( C<sub>1 ~ 4</sub> 脂肪族 )、N O<sub>2</sub>、C N、C O<sub>2</sub> H、必要に応じて置換した - C O ( 5 員 ~ 6 員複素環 )、必要に応じて置換した 5 員 ~ 6 員複素環、C O<sub>2</sub> ( C<sub>1 ~ 4</sub> 脂肪族 )、O ( ハロ C<sub>1 ~ 4</sub> 脂肪族 ) またはハロ ( C<sub>1 ~ 4</sub> 脂肪族 )、から選択され、ここで、R<sup>0</sup> の前述の C<sub>1 ~ 4</sub> 脂肪族基の各々は、非置換である。

20

## 【 0 0 8 4 】

脂肪族またはヘテロ脂肪族基または非芳香族複素環は、1 個またはそれ以上の置換基を含有する。脂肪族またはヘテロ脂肪族基または非芳香族複素環の飽和炭素上の適当な置換基には、アリール基またはヘテロアリール基の不飽和炭素について上で列挙したものから選択され、さらに、以下が挙げられる：= O、= S、= N N H R<sup>\*</sup>、= N N ( R<sup>\*</sup> )<sub>2</sub>、= N N H C ( O ) R<sup>\*</sup>、= N N H C O<sub>2</sub> ( アルキル )、= N N H S O<sub>2</sub> ( アルキル )、複素環、- O H、- C H<sub>2</sub> O H、N H R<sup>\*</sup>、N ( R<sup>\*</sup> )<sub>2</sub>、C O ( 複素環 )、R<sup>\*</sup>、N H S O<sub>2</sub> R<sup>\*</sup> または = N R<sup>\*</sup> であって、ここで、各 R<sup>\*</sup> は、別個に、水素または必要に応じて置換した C<sub>1 ~ 6</sub> 脂肪族から選択される。

30

## 【 0 0 8 5 】

R<sup>\*</sup> の脂肪族基上の任意の置換基は、5 員 ~ 6 員複素環、ヘテロアリール、アリール、N H<sub>2</sub>、N H S O<sub>2</sub> R<sup>\*</sup>、N H ( C<sub>1 ~ 4</sub> 脂肪族 )、N ( C<sub>1 ~ 4</sub> 脂肪族 )<sub>2</sub>、ハロゲン、C<sub>1 ~ 4</sub> 脂肪族、O H、O ( C<sub>1 ~ 4</sub> 脂肪族 )、C O ( 5 員 ~ 6 員複素環 )、N O<sub>2</sub>、C N、C O<sub>2</sub> H、C O<sub>2</sub> ( C<sub>1 ~ 4</sub> 脂肪族 )、O ( ハロ C<sub>1 ~ 4</sub> 脂肪族 ) またはハロ ( C<sub>1 ~ 4</sub> 脂肪族 ) から選択され、ここで、R<sup>0</sup> の前述の C<sub>1 ~ 4</sub> 脂肪族基の各々は、非置換である。

## 【 0 0 8 6 】

非芳香族複素環の窒素上の任意の置換基は、- ( C<sub>1 ~ 6</sub> 脂肪族 )<sub>2</sub>、- R<sup>+</sup>、- N ( R<sup>+</sup> )<sub>2</sub>、- C ( O ) R<sup>+</sup>、- C O<sub>2</sub> R<sup>+</sup>、- C ( O ) C ( O ) R<sup>+</sup>、- C ( O ) C H<sub>2</sub> C ( O ) R<sup>+</sup>、- S O<sub>2</sub> R<sup>+</sup>、- S O<sub>2</sub> N ( R<sup>+</sup> )<sub>2</sub>、- C ( = S ) N ( R<sup>+</sup> )<sub>2</sub>、- C ( = N H ) - N ( R<sup>+</sup> )<sub>2</sub> または - N R<sup>+</sup> S O<sub>2</sub> R<sup>+</sup> から選択される ; ここで、R<sup>+</sup> は、水素、必要に応じて置換した C<sub>1 ~ 6</sub> 脂肪族基、必要に応じて置換したフェニル、必要に応じて置換した - O ( P h )、必要に応じて置換した - C H<sub>2</sub> ( フェニル )、必要に応じて置換した - ( C H<sub>2</sub> ) H<sub>2</sub> ( フェニル )、必要に応じて置換した - C H = C H ( フェニル ) ; または非置換 5 員 ~ 6 員ヘテロアリールまたは複素環 ( これは、0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有し、このヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素またはイオウから選択される )、または上記定義にもかかわらず、R<sup>+</sup> の 2 個の別個の存在は、同じ置換基または異なる置換基上にて、各 R<sup>+</sup> 基が結合する原子と一緒にあって、5 員 ~ 8 員ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリール環または 3 員 ~ 8 員シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成し、この環は、0 個 ~ 3 個のヘテロ原子を有し、このヘテロ原子は

40

50

、別個に、窒素、酸素またはイオウから選択される。

【0087】

$R^+$  の脂肪族基またはフェニル環上の任意の置換基は、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 脂肪族})_2$ 、ハロゲン、 $C_{1-4} \text{ 脂肪族}$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ 、 $-O$  (ハロ  $C_{1-4} \text{ 脂肪族}$ ) またはハロ  $C_{1-4} \text{ 脂肪族}$  から選択され、ここで、 $R^+$  の前述の  $C_{1-4} \text{ 脂肪族基}$  の各々は、非置換である。

【0088】

「アルキリデン鎖」との用語は、直鎖または分枝炭素鎖であって、完全に飽和であり得るか1個またはそれ以上の不飽和単位を有し得かつ分子の残りと2個の結合点を有するものを意味する。

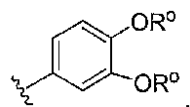
【0089】

上で詳述するように、ある実施態様では、 $R^0$  (または  $R^+$ 、または本明細書中で同様に定義した他の変数) は、各変数が結合する原子と一緒にあって、5員～8員ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリール環または3員～8員シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール環を形成し、この環は、0個～4個のヘテロ原子を有し、このヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素またはイオウから選択される。 $R^0$  (または  $R^+$ 、または本明細書中で同様に定義した他の変数) の2個の別個の存在が、各変数が結合する原子と一緒にあるとき、形成される代表的な環には、以下が挙げられるが、これらに限定されない：

a) 同じ原子に結合する  $R^0$  (または  $R^+$ 、または本明細書中で同様に定義した他の変数) の2個の別個の存在は、その原子と一緒にあって、環、例えば、 $N(R^0)_2$  を形成し、ここで、 $R^0$  の両方の存在は、その窒素原子と一緒にあって、ピペリジン-1-イル基、ピペラジン-1-イル基またはモルホリン-4-イル基を形成する； b) 異なる原子に結合する  $R^0$  (または  $R^+$ 、 $R$ 、 $R'$  または本明細書中で同様に定義した他の変数) の2個の別個の存在は、これらの原子の両方と一緒にあって、環を形成し、例えば、ここで、フェニル基は、 $OR^0$

【0090】

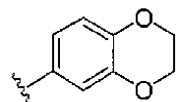
【化21】



の2個の存在で置換されており、 $R^0$  のこれらの2個の存在は、それらが結合する酸素原子と一緒にあって、以下の縮合6員酸素含有環を形成する：

【0091】

【化22】



$R^0$  (または  $R^+$ 、 $R$ 、 $R'$  または本明細書中で同様に定義した他の変数) の2個の別個の存在が各変数が結合する原子と一緒にあるときに、他の種々の環が形成でき上で詳述した例は、限定するつもりはないことが明らかである。

【0092】

特に明記しない限り、本明細書中で描写した構造はまた、その構造の全ての異性体 (例えば、鏡像異性体、ジアステレオマーおよび幾何異性体 (すなわち、立体配座)) 形状；例えば、各非対称中心の  $R$  および  $S$  立体配置、(Z) および (E) 二重結合異性体、および (Z) および (E) 立体配座異性体を含むことを意味する。従って、本発明の化合物の単一の立体化学異性体だけでなく鏡像異性体、ジアステレオマーおよび幾何異性体 (すなわち、立体配座) 混合物は、本発明の範囲内である。特に明記しない限り、本発明の化合

10

20

30

40

50

物の全ての互変異性形状は、本発明の範囲内である。あるいは、特に明記しない限り、本明細書中で描写した構造はまた、1個またはそれ以上の同位体的に富んだ原子の存在下にてのみ異なる化合物を含むことを意味する。例えば、水素を重水素または三重水素で置き換えるか炭素を $^{13}\text{C}$  - または $^{14}\text{C}$  - 富んだ炭素で置き換えたこと以外は本発明の構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。このような化合物は、例えば、生物学的アッセイにおける分析手段またはプローブとして、有用である。

【0093】

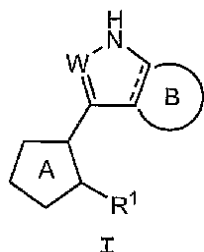
(3. 例示的な化合物の記載)

本発明の実施形態は、化合物に関し、ここで式 I の化合物：

【0094】

10

【化23】



またはその薬学的に受容可能な塩であって、ここで：

20

Wは、CHまたはNであり；

環Bは、必要に応じて置換された5～6員のヘテロアリール環であり、上記環は、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0～3個のヘテロ原子を有し；

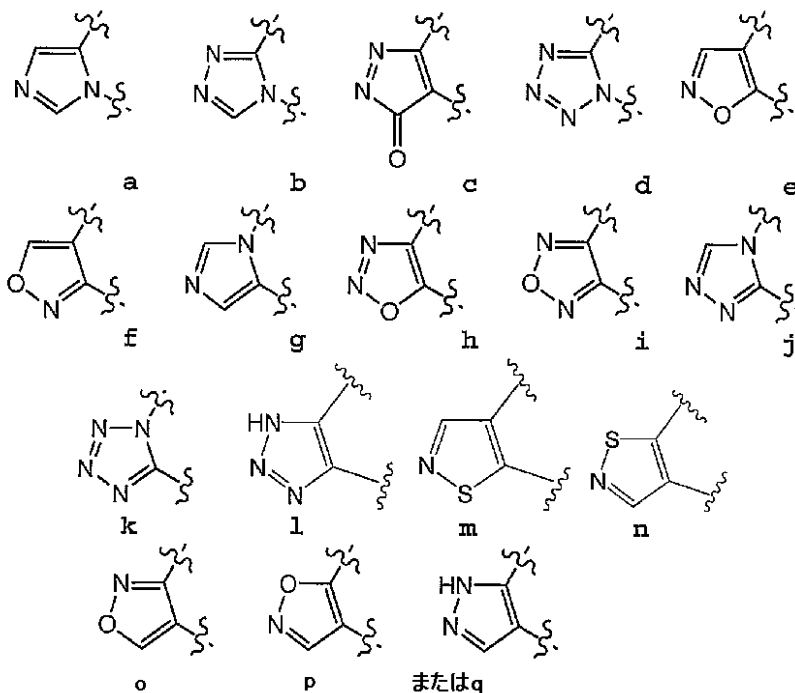
$R^1$  は、0～3個の窒素を有する、必要に応じて置換された6員のアリール環であり；

そして

環Aは、以下：

【0095】

【化24】



30

40

から選択される必要に応じて置換された環である。

【0096】

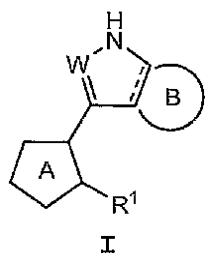
本発明の別の実施形態は、式 I の化合物：

50



【 0 0 9 7 】

【 化 2 5 】



またはその薬学的に受容可能な塩に関し、ここで：

Wは、CHまたはNであって、ここで上記Hは、必要に応じて(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキルまたはNH<sub>2</sub>で置き換えられ；

環Bは、必要に応じて置換された5員または6員のアリール環、ヘテロアリール環、あるいは複素環式環であり、上記環は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される0 ~ 3個のヘテロ原子を有し；

R<sup>1</sup>は：

必要に応じて置換された6 ~ 10員のアリール環、または5 ~ 10員のヘテロアリール環であって、上記環は、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0 ~ 3個のヘテロ原子を有する、環、

6 ~ 10員のアリール環または5 ~ 10員のヘテロアリール環で置換された - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> 脂肪族)、あるいはC<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> 脂環式環、または複素環式環であって、上記環は、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0 ~ 3個のヘテロ原子を有し、各々の脂肪族および各環は、必要に応じて置換されている、脂肪族または環、あるいは、

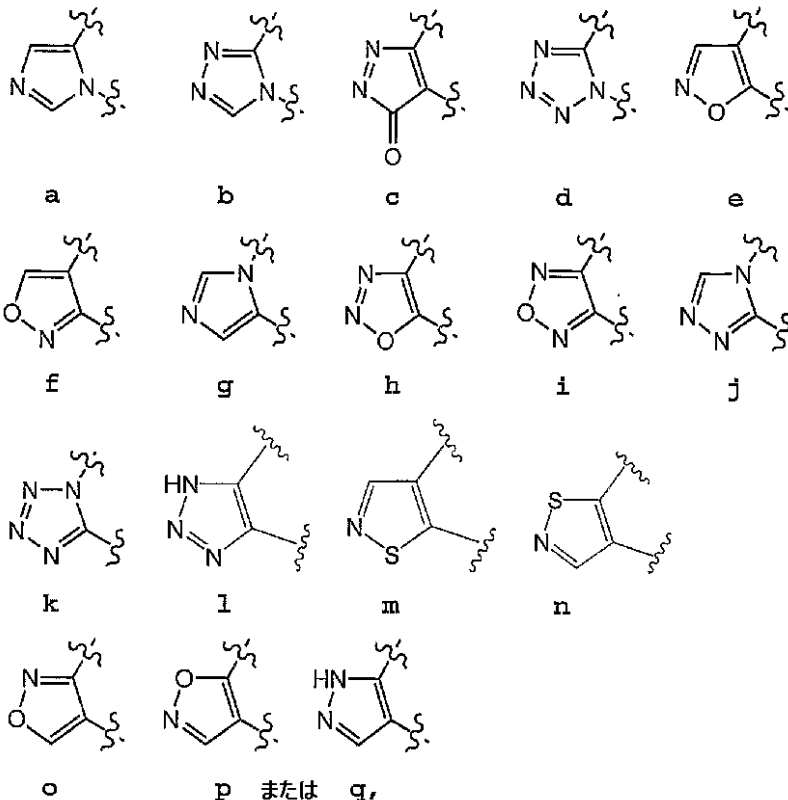
必要に応じて置換されたC<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> 脂環式、

であり；

環Aは、以下：

【 0 0 9 8 】

【 化 2 6 】



10

20

30

40

50

より選択される必要に応じて置換された環であり、

各々のアリールまたはヘテロアリールは、必要に応じて1つ以上（好ましくは、0、1、2または3）の $R^3$ 基で置換され、ここで $R^3$ は、ハロゲン； $-B(OH)_2$ ； $-R^O$ ； $-OR^O$ ； $-SR^O$ ；1,2-メチレンジオキシ；1,2-エチレンジオキシ； $-CO_2(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ ；必要に応じて置換された5～6員の複素環式環；必要に応じて $R^O$ で置換されたフェニル；必要に応じて $R^O$ で置換された $-O$ （フェニル）；必要に応じて $R^O$ で置換された $-(CH_2)_{1-2}$ （フェニル）；必要に応じて $R^O$ で置換された $-CH=CH$ （フェニル）； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-NHR^O$ ； $-N(R^O)_2$ ； $-NR^OC(O)R^O$ ； $-NR^OC(S)R^O$ ； $-NR^OC(O)N(R^O)_2$ ； $-NR^OC(S)N(R^O)_2$ ； $-NR^OCO_2R^O$ ； $-NR^ONR^OC(O)R^O$ ； $-NR^ONR^OC(O)N(R^O)_2$ ； $-NR^ONR^OCO_2R^O$ ； $-C(O)C(O)R^O$ ； $-C(O)CH_2C(O)R^O$ ； $-CO_2R^O$ ； $-C(O)R^O$ ； $-C(S)R^O$ ； $-C(O)N(R^O)_2$ ； $-C(S)N(R^O)_2$ ； $-OC(O)N(R^O)_2$ ； $-OC(O)R^O$ ； $-C(O)N(OR^O)R^O$ ； $-C(NOR^O)R^O$ ； $-S(O)_2R^O$ ； $-S(O)_3R^O$ ； $-SO_2N(R^O)_2$ ； $-S(O)R^O$ ； $-NR^OSO_2N(R^O)_2$ ； $-NR^OSO_2R^O$ ； $-N(OR^O)R^O$ ； $-C(=NH)-N(R^O)_2$ ；または $-(CH_2)_0-2NHC(O)R^O$ 、であり；

$R^O$ の各々の独立した出現例は、水素、 $C_{1-6}$ 脂肪族、5～10員のヘテロアリール環または複素環式環、フェニル、 $-O$ （フェニル）、 $-CH_2$ （フェニル）、5員の複素環式環から選択され；

$R^O$ の各々の基は、必要に応じてJで置換され、ここで、Jは、アリール、フェニル、ヘテロアリール、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ 、 $N(C_{1-4} \text{ 脂肪族})_2$ 、 $NH(CH_2)$ フェニル、ハロゲン、 $-NHOSO_2(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ 、 $-NHCO_2(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ 、 $C_{1-4}$ 脂肪族、 $OH$ 、 $O(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $CO_2H$ 、 $-CO$ （5～6員の複素環式環）、5～6員の複素環式環、 $-CO_2(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ 、 $-O$ （ハロ $C_{1-4}$ 脂肪族）、またはハロ（ $C_{1-4}$ 脂肪族）であるか、あるいは、

Jの各々の基は、必要に応じてJ'で置換され、J'は、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ 、 $N(C_{1-4} \text{ 脂肪族})_2$ 、 $NH(CH_2)$ フェニル、ハロゲン、 $-NHOSO_2(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ 、 $-NHCO_2(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ 、 $C_{1-4}$ 脂肪族、 $OH$ 、 $O(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $CO_2H$ 、 $-CO$ （5～6員の複素環式環）、5～6員の複素環式環、 $-CO_2(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ 、 $-O$ （ハロ $C_{1-4}$ 脂肪族）、またはハロ（ $C_{1-4}$ 脂肪族）であり、J'基の各々は、必要に応じて $C_{1-4}$ 脂肪族、ハロゲンで置換され、上記J'の $C_{1-4}$ 脂肪族基の各々は、非置換であり；

2つの $R^O$ は、各々が結合している1個または複数の原子と一緒にあって、5～8員の複素環式環、アリール環、またはヘテロアリール環、あるいは3～8員のシクロアルキル環を形成し、上記環は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される0～3個のヘテロ原子を有し；

各々の脂肪族基、またはヘテロ脂肪族基、あるいは非芳香族の複素環式環は、必要に応じて $R^3$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNHR^*$ 、 $=NN(R^*)_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHCO_2$ （アルキル）、 $=NNHOSO_2$ （アルキル）、または $=NR^*$ で置換され、

各々の $R^*$ は、水素または必要に応じて置換された $C_{1-6}$ 脂肪族から独立して選択され、ここで、上記 $R^*$ の脂肪族基上の必要に応じた置換基は、5～6員の複素環式環、ヘテロアリール、アリール、 $NH_2$ 、 $NHOSO_2R^*$ 、 $NH(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ 、 $N(C_{1-4} \text{ 脂肪族})_2$ 、ハロゲン、 $C_{1-4}$ 脂肪族、 $OH$ 、 $O(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ 、 $CO$ （5～6員の複素環式環）、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ 、 $O$ （ハロ $C_{1-4}$ 脂肪族）、またはハロ（ $C_{1-4}$ 脂肪族）から選択され、上記 $R^*$ の $C_{1-4}$ 脂肪族基の各々は非置換であり；そして

非芳香族の複素環式環の各々の窒素は、必要に応じて、 $-(C_{1-6} \text{ 脂肪族})_2$ 、 $-R^+$ 、 $-N(R^+)_2$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-CO_2R^+$ 、 $-C(O)C(O)R^+$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^+$ 、 $-SO_2R^+$ 、 $-SO_2N(R^+)_2$ 、 $-C(=S)N(R^+$

)<sub>2</sub>、-C(=NH)-N(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub>、または-NR<sup>+</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>+</sup>で置換され；

R<sup>+</sup>は、水素、必要に応じて置換されたC<sub>1</sub>～6脂肪族、必要に応じて置換されたフェニル、必要に応じて置換された-(O)フェニル、必要に応じて置換された-CH<sub>2</sub>(フェニル)、必要に応じて置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>～2(フェニル)；必要に応じて置換された-CH=CH(フェニル)；あるいは非置換の5～6員のヘテロアリール環、または複素環式環であって、上記環は、酸素、窒素または硫黄から独立して選択された1～4個のヘテロ原子を有し、ここで、R<sup>+</sup>の上記脂肪族基または上記フェニル環上の必要に応じた置換基は、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>～4脂肪族)、N(C<sub>1</sub>～4脂肪族)<sub>2</sub>、ハロゲン、C<sub>1</sub>～4脂肪族、OH、O(C<sub>1</sub>～4脂肪族)、NO<sub>2</sub>、CN、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>～4脂肪族)、O(ハロC<sub>1</sub>～4脂肪族)、またはハロ(C<sub>1</sub>～4脂肪族)から選択され、上記R<sup>+</sup>のC<sub>1</sub>～4脂肪族基の各々は、非置換であるか、あるいは、

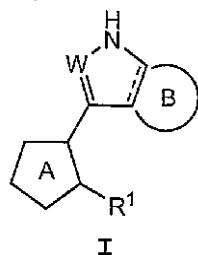
2つのR<sup>+</sup>は、各々が結合している1個または複数の原子と一緒にあって、5～8員のヘテロシクリル環、アリール環、またはヘテロアリール環、あるいは3～8員のシクロアルキル環を形成し、上記環は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される0～3個のヘテロ原子を有する。

【0099】

本発明の別の実施形態は、式Iの化合物：

【0100】

【化27】



またはその薬学的に受容可能な塩に関し、ここで：

Wは、CH、CNH<sub>2</sub>、またはNであり；

環Bは、必要に応じて置換された5員または6員のアリール環、ヘテロアリール環、または複素環式環であって、上記環は、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0～3個のヘテロ原子を有し；

環Bは、必要に応じて1つ以上のオキソ、ハロゲン、-OH、-OR<sup>0</sup>、-NHR<sup>0</sup>、N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>、5～6員の複素環式環、-COO(C<sub>1</sub>～4脂肪族)、-B(OH)<sub>2</sub>、-CO(5～6員の複素環式環)、アリール、ヘテロアリール、およびR<sup>0</sup>で置換され、各々のR<sup>0</sup>は、Hであるか、あるいは必要に応じてフェニル、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>～4脂肪族)、NH(CH<sub>2</sub>)フェニル、N(C<sub>1</sub>～4脂肪族)<sub>2</sub>、ヘテロアリール、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>～4脂肪族)、ハロゲン、必要に応じて置換された-CO(5～6員の複素環式環)、必要に応じて置換された5～6員の複素環式環、COO脂肪族、およびOHで独立して置換されたC<sub>1</sub>～6脂肪族であり；

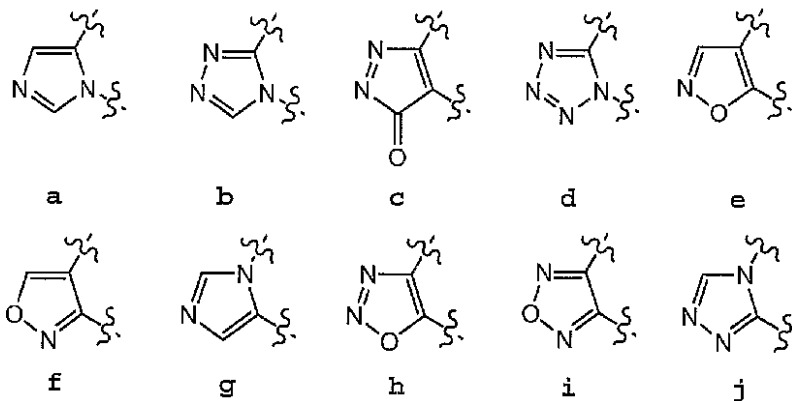
R<sup>1</sup>は、0～3個の窒素原子を有する必要に応じて置換された6員のアリール環またはヘテロアリール環、(C<sub>1</sub>～4脂肪族)-アリール環、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>脂肪族であり、

R<sup>1</sup>は、1つ以上のハロゲンまたは-OR<sup>0</sup>で必要に応じて置換され、ここで、各々のR<sup>0</sup>は、C<sub>1</sub>～4脂肪族であり；

環Aは、以下：

【0101】

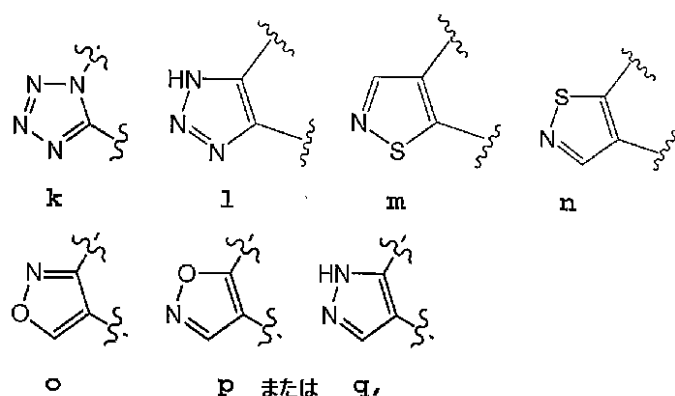
## 【化 2 8】



10

## 【 0 1 0 2】

## 【化 2 9】



20

から選択される必要に応じて置換された環であり、

ここで、環 A は、必要に応じてオキソ、 $-OH$ 、 $NH_2$ 、または  $-CH_3$  で置換され、そして

各々のアリールまたはヘテロアリールは、必要に応じて 1 つ以上のハロゲン； $-R^O$ ； $-OR^O$ ； $-SR^O$ ；1, 2 - メチレンジオキシ；1, 2 - エチレンジオキシ；必要に応じて  $R^O$  で置換されたフェニル；必要に応じて  $R^O$  で置換された  $-O$  (フェニル)；必要に応じて  $R^O$  で置換された  $-(CH_2)_{1-2}$  (フェニル)；必要に応じて  $R^O$  で置換された  $-CH=CH$  (フェニル)； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-N(R^O)_2$ ； $-NR^O C(O)R^O$ ； $-NR^O C(S)R^O$ ； $-NR^O C(O)N(R^O)_2$ ； $-NR^O C(S)N(R^O)_2$ ； $-NR^O CO_2 R^O$ ； $-NR^O NR^O C(O)R^O$ ； $-NR^O NR^O C(O)N(R^O)_2$ ； $-NR^O NR^O CO_2 R^O$ ； $-C(O)C(O)R^O$ ； $-C(O)CH_2 C(O)R^O$ ； $-CO_2 R^O$ ； $-C(O)R^O$ ； $-C(S)R^O$ ； $-C(O)N(R^O)_2$ ； $-C(S)N(R^O)_2$ ； $-OC(O)N(R^O)_2$ ； $-OC(O)R^O$ ； $-C(O)N(OR^O)R^O$ ； $-C(NOR^O)R^O$ ； $-S(O)_2 R^O$ ； $-S(O)_3 R^O$ ； $-SO_2 N(R^O)_2$ ； $-S(O)R^O$ ； $-NR^O SO_2 N(R^O)_2$ ； $-NR^O SO_2 R^O$ ； $-N(OR^O)R^O$ ； $-C(=NH)-N(R^O)_2$ ；または  $-(CH_2)_{0-2} NH C(O)R^O$  で置換され；

40

$R^O$  の各々の独立した出現例は、水素、必要に応じて置換された  $C_{1-6}$  脂肪族、必要に応じて置換された 5 ~ 9 員のヘテロアリール環または複素環式環、フェニル、 $-(O)$  フェニル、 $-CH_2$  (フェニル)、必要に応じて置換された  $-O$  (5 ~ 6 員の複素環式環)、または必要に応じて置換された  $-CH_2$  (5 ~ 6 員の複素環式環) から選択され；

$R^O$  の脂肪族基は、必要に応じて  $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$  脂肪族)、 $N(C_{1-4}$  脂肪族) $_2$ 、ハロゲン、 $C_{1-4}$  脂肪族、 $OH$ 、 $O(C_{1-4}$  脂肪族)、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $CO_2 H$ 、 $CO_2 (C_{1-4}$  脂肪族)、 $O$  (ハロ  $C_{1-4}$  脂肪族)、またはハロ ( $C_{1-4}$  脂肪族) で置換され、上記  $R^O$  の  $C_{1-4}$  脂肪族基の各々は、非置換であるか、あるいは、

50

2つの $R^0$ は、各々が結合している1個または複数の原子と一緒にあって、5～8員のヘテロシクリル、アリール環、またはヘテロアリール環、あるいは3～8員のシクロアルキル環を形成し、上記環は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される0～3個のヘテロ原子を有し；

各々の脂肪族基、またはヘテロ脂肪族基、あるいは非芳香族の複素環式環は、必要に応じて、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNHR^*$ 、 $=NN(R^*)_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHC(O)_2$ （アルキル）、 $=NNHSO_2$ （アルキル）、複素環式環、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $NHR^*$ 、 $N(R^*)_2$ 、 $CO$ （複素環式環）、 $R^*$ 、 $NHSO_2R^*$ または $=NR^*$ で置換され、

各々の $R^*$ は、水素または必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族から独立して選択され、上記 $R^*$ の脂肪族基上の必要に応じた置換基は、5～6員の複素環式環、ヘテロアリール、アリール、 $NH_2$ 、 $NHSO_2R^*$ 、 $NH(C_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})$ 、 $N(C_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})_2$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $OH$ 、 $O(C_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})$ 、 $CO$ （5～6員の複素環式環）、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2(C_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})$ 、 $O$ （ハロ $C_1 \sim 4$ 脂肪族）、またはハロ（ $C_1 \sim 4$ 脂肪族）から選択され、ここで上記 $R^*$ の $C_1 \sim 4$ 脂肪族基の各々は、非置換であり；そして

非芳香族の複素環式環の各々の窒素は、必要に応じて $-(C_1 \sim C_6 \text{ 脂肪族})_2$ 、 $-R^+$ 、 $-N(R^+)_2$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-CO_2R^+$ 、 $-C(O)C(O)R^+$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^+$ 、 $-SO_2R^+$ 、 $-SO_2N(R^+)_2$ 、 $-C(=S)N(R^+)_2$ 、 $-C(=NH)-N(R^+)_2$ 、または $-NR^+SO_2R^+$ で置換され；

$R^+$ は、水素、必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族、必要に応じて置換されたフェニル、必要に応じて置換された $-(O)$ フェニル、必要に応じて置換された $-CH_2$ （フェニル）、必要に応じて置換された $-(CH_2)_1 \sim 2$ （フェニル）；必要に応じて置換された $-CH=CH$ （フェニル）；あるいは非置換の5～6員のヘテロアリール環、または複素環式環であって、上記環は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択された1～4個のヘテロ原子を有し、ここで、上記 $R^+$ の脂肪族基またはフェニル環上の必要に応じた置換基は、 $NH_2$ 、 $NH(C_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})$ 、 $N(C_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})_2$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $OH$ 、 $O(C_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2(C_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})$ 、 $O$ （ハロ $C_1 \sim 4$ 脂肪族）、またはハロ（ $C_1 \sim 4$ 脂肪族）から選択され、上記 $R^+$ の $C_1 \sim 4$ 脂肪族基の各々は、非置換であるか、あるいは、

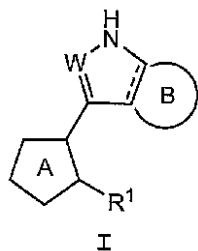
2つの $R^+$ は、各々が結合している1個または複数の原子と一緒にあって、5～8員のヘテロシクリル環、アリール環、またはヘテロアリール環、あるいは3～8員のシクロアルキル環を形成し、上記環は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される0～3個のヘテロ原子を有する、化合物。

【0103】

本発明の別の実施形態は、式Iの化合物

【0104】

【化30】



またはその薬学的に受容可能な塩に関し、ここで：

Wは、 $CH$ 、 $CNH_2$ 、またはNであり；

環Bは、必要に応じて置換された5員または6員のアリール環、ヘテロアリール環、または複素環式環であって、上記環は、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0～3個のヘテロ原子を有し；

10

20

30

40

50

環 B は、必要に応じて 1 つ以上のオキソ、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^0$ 、 $-NHR^0$ 、 $N(R^0)_2$ 、5 ~ 6 員の複素環式環、 $-COO(C_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-CO(5 \sim 6 \text{ 員の複素環式環})$ 、アリール、ヘテロアリール、および  $R^0$  で置換され、各々の  $R^0$  は、H であるか、あるいは必要に応じてフェニル、 $NH_2$ 、 $NH(CH_2)$  フェニル、 $NH(C_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})$ 、 $N(C_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})_2$ 、ヘテロアリール、 $COO$  脂肪族、 $-NH SO_2(C_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})$ 、ハロゲン、必要に応じて置換された  $-CO(5 \sim 6 \text{ 員の複素環式環})$ 、必要に応じて置換された 5 ~ 6 員の複素環式環、および  $OH$  で独立して置換された  $C_1 \sim 6$  脂肪族であり；

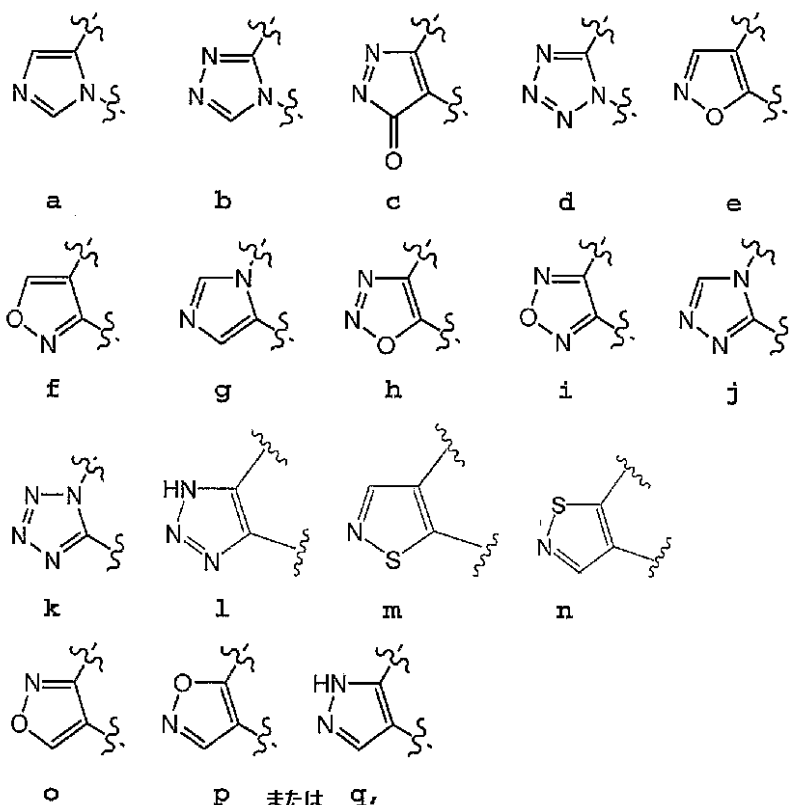
$R^1$  は、0 ~ 3 個の窒素を有する必要に応じて置換された 6 員のアリール環またはヘテロアリール環であり、

$R^1$  は、必要に応じて 1 つ以上のハロゲンまたは  $-OR^0$  で置換されており、ここで、各々の  $R^0$  は、 $C_1 \sim 4$  脂肪族であり；

環 A は、以下：

【0105】

【化31】



から選択される必要に応じて置換された環であり、

ここで、環 A は、必要に応じてオキソ、 $-OH$ 、 $NH_2$ 、または  $-CH_3$  で置換され；そして

各々のアリールまたはヘテロアリールは、必要に応じて 1 つ以上のハロゲン； $-R^0$ ； $-OR^0$ ； $-CN$ ； $-NO_2$ ； $-N(R^0)_2$ ； $-NR^0C(O)R^0$ ； $-C(O)N(R^0)_2$ ； $-S(O)_2R^0$ ；または  $-NR^0SO_2R^0$  で置換されており；

$R^0$  の各々の独立した出現例は、水素、必要に応じて置換された  $C_1 \sim 6$  脂肪族、必要に応じて置換された 6 ~ 9 員のヘテロアリール環または複素環式環、あるいは必要に応じて置換された  $-CH_2(5 \sim 6 \text{ 員の複素環式環})$  から選択され；

$R^0$  の脂肪族基は、必要に応じて  $N(非置換の C_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})_2$  で置換されており、

各々の脂肪族基、またはヘテロ脂肪族基、あるいは非芳香族の複素環式環は、必要に応じて、 $=O$ 、複素環式環、 $NHR^*$ 、 $N(R^*)_2$ 、 $NH SO_2 R^*$ 、 $CO(複素環式環)$ 、 $CH_2OH$ 、 $OH$ 、および  $-R^*$  で置換されており、ここで、各々の  $R^*$  は、H であ

10

20

30

40

50

るか、または必要に応じて置換された  $C_1 \sim 6$  脂肪族であり；

上記  $R^*$  の脂肪族基の必要に応じた置換基は、5～6員の複素環式環およびアリールから選択され；および

非芳香族の複素環式環の各々の窒素は、必要に応じて  $(C_1 \sim 6 \text{ 脂肪族})_2$ 、 $-R^+$ 、 $-C(O)R^+$  で置換され；

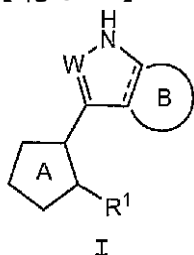
$R^+$  は、水素、必要に応じて置換された  $C_1 \sim 6$  脂肪族であり、ここで、上記  $R^+$  の脂肪族基上の必要に応じた置換基は、 $CN$ である。

【0106】

本発明の別の実施形態は、式 I の化合物：

【0107】

【化32】



またはその薬学的に受容可能な塩に関し、ここで：

Wは、 $CH$ 、 $CNH_2$ 、またはNであり；

環Bは、必要に応じて置換された5員または6員のアリール環、ヘテロアリール環、または複素環式環であって、上記環は、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0～3個のヘテロ原子を有し；

環Bは、必要に応じて1つ以上のオキソ；クロロ；ブロモ；フルオロ； $-CH_2OH$ ； $-OH$ ； $-OCH_3$ ； $CH_3$ ； $-NHCH_3$ ； $-NHCH_2CH_3$ ； $-N(CH_3)_2$ ； $-NH-CH_2-$ テトラヒドロフラン、ピロリジニル；ピペリジニル；ピラゾリル； $-COO(CH_3)$ ； $-B(OH)_2$ ；フェニル；ベンジル；ピリジニル (pyridinyl)；ピリミジニル；イミダゾリル；H；シクロプロピル；シクロヘキシル；シクロヘキセニル； $-CH_2CH_3$ ； $-CH_2N(CH_3)_2$ ； $N(CH_3)_2$  で置換されたプロピニル；エテニル；トリアゾリルで置換されたエテニル； $-CH_2CH_2-$ トリアゾリル； $NH(CH_3)$ ； $NH(CH_2)$ フェニル； $N(CH_3)_2$ ；必要に応じて $-SO_2(CH_3)$ 、 $-NH-SO_2(CH_3)$  で置換されたイミダゾ-1,2-e-ピリジニル；必要に応じて置換された $-CO$ (ピペラジニル)または $-CO$ (ピロリジニル)、必要に応じて置換されたモルホリニル、またはトリアゾリル、あるいはOHで置換され；

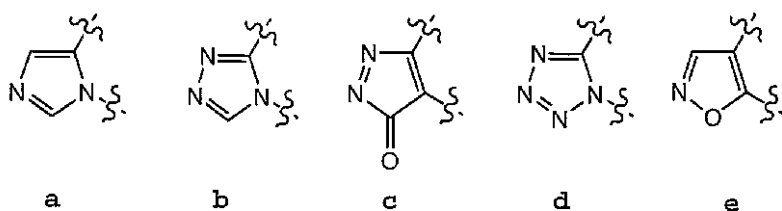
$R^1$  は、0～3個の窒素を有する必要に応じて置換された6員のアリール環またはヘテロアリール環であり、

$R^1$  は、必要に応じて1つ以上のハロゲン、または $-OR^0$ で置換され、ここで各々の $R^0$ は、 $C_1 \sim 4$  脂肪族であり；

環Aは、以下：

【0108】

【化33】



【0109】

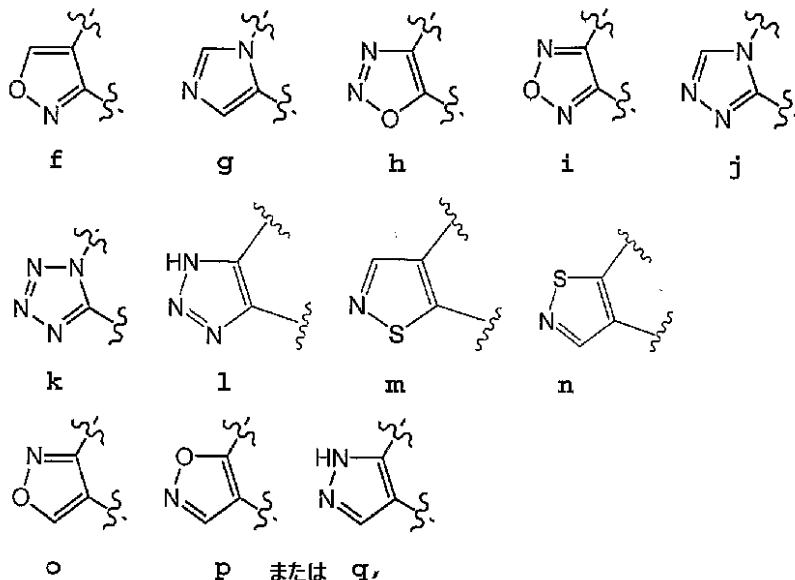
10

20

30

40

## 【化 3 4】



10

から選択される必要に応じて置換された環であり、

環 A は、必要に応じてオキソ、 $-OH$ 、 $NH_2$  または  $-CH_3$  で置換され；そして  
 各々のアリールまたはヘテロアリールは、必要に応じて 1 つ以上のフルオロ：クロロ；  
 $-R^0$ ； $-OR^0$ ； $-CN$ ； $NO_2$ ； $-N(CH_3)_2$ ； $-NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(O)CH_3$ ； $-C(O)NH_2$ ； $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ ；または  $-NHSO_2CH_3$  で置換され；

20

$R^0$  の各々の独立した出現例は、水素、 $CH_3$ 、 $-CH_2(N(CH_3)_2)$ 、必要に応じて置換されたピリジニル、ピペリジニル、ジアゼパニル (diazepanyl)、モルホリニル、必要に応じて置換された 3, 9 - ジアザ - ビシクロ [4.2.1] ノナン、ピペラジニルまたはピロリジニル、あるいは必要に応じて置換された  $-CH_2$  (モルホリニル)、または  $-CH_2$  (ピペラジニル) から選択され；

各々の脂肪族基、またはヘテロ脂肪族基、あるいは非芳香族の複素環式環は、必要に応じて、 $=O$ 、ピロリジニル、 $OH$ 、 $NH$  ベンジル、 $NH_2$ 、および  $-CO$  (ピペラジニル) で置換され；および

30

非芳香族複素環式環の各々の窒素は、必要に応じて  $-CH_3$ 、 $-(CH_3)_2$ 、 $-H$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CN$ 、 $-C(O)CH_3$  で置換される。

## 【0 1 1 0】

本発明の 1 つの実施形態は、式 I の化合物に関し、ここで W は N である。

## 【0 1 1 1】

本発明の別の実施形態は、式 I の化合物に関し、ここで W は CH である。

## 【0 1 1 2】

本発明の別の実施形態は、式 I の化合物に関し、ここで W は  $CNH_2$  である。

## 【0 1 1 3】

1 つの実施形態に従って、本発明は、式 I の化合物に関し、ここで環 B は、必要に応じて置換された 5 員のヘテロアリール環であり、上記環は、1 個の窒素、ならびに窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される 0 ~ 2 個のさらなるヘテロ原子を有する。

40

## 【0 1 1 4】

別の実施形態に従って、式 I の環 B は、必要に応じて置換されたベンゾ環である。

## 【0 1 1 5】

別の実施形態に従って、式 I の環 B は、1 ~ 3 個の窒素原子を有する必要に応じて置換された 6 員のヘテロアリール環である。

## 【0 1 1 6】

別の実施形態に従って、式 I の環 B は、必要に応じて置換されたピリド環である。

50



## 【0117】

別の実施形態に従って、式 I の環 B は、必要に応じて置換されたピリジノ環である。

## 【0118】

本発明の別の局面は、式 I の化合物に関し、ここで環 B は、必要に応じて置換されたピラジノ環である。

## 【0119】

本発明の別の局面は、式 I の化合物に関し、ここで環 B は、必要に応じて置換されたプリダゾ環である。

## 【0120】

本発明の 1 つの実施形態において、存在する場合、環 B 上の置換基は、1 つ以上のオキソ、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^O$ 、 $-NHR^O$ 、 $N(R^O)_2$ 、5～6 員の複素環式環、 $-COO(C_1-4 \text{ 脂肪族})$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-CO(5-6 \text{ 員の複素環式環})$ 、アリール、ヘテロアリール、および  $R^O$  を含有し、

ここで、各々の  $R^O$  は、H、あるいは必要に応じてフェニル、 $NH_2$ 、 $NH(C_1-4 \text{ 脂肪族})$ 、 $NH(CH_2)$  フェニル、 $N(C_1-4 \text{ 脂肪族})_2$ 、ヘテロアリール、 $-NHHSO_2(C_1-4 \text{ 脂肪族})$ 、ハロゲン、必要に応じて置換された  $-CO(5-6 \text{ 員の複素環式環})$ 、必要に応じて置換された 5～6 員の複素環式環、 $COO$  脂肪族、および  $OH$  で独立して置換された  $C_1-6$  脂肪族である。

## 【0121】

本発明の別の実施形態において、存在する場合、環 B 上の置換基は、1 つ以上のオキソ、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^O$ 、 $-NHR^O$ 、 $N(R^O)_2$ 、5～6 員の複素環式環、 $-COO(C_1-4 \text{ 脂肪族})$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-CO(5-6 \text{ 員の複素環式環})$ 、アリール、ヘテロアリール、および  $R^O$  を含有し、

ここで、各々の  $R^O$  は、H、あるいは必要に応じてフェニル、 $NH_2$ 、 $NH(CH_2)$  フェニル、 $NH(C_1-4 \text{ 脂肪族})$ 、 $N(C_1-4 \text{ 脂肪族})_2$ 、ヘテロアリール、 $COO$  脂肪族、 $-NHHSO_2(C_1-4 \text{ 脂肪族})$ 、ハロゲン、必要に応じて置換された  $-CO(5-6 \text{ 員の複素環式環})$ 、必要に応じて置換された 5～6 員の複素環式環、および  $OH$  で独立して置換された  $C_1-6$  脂肪族である。

## 【0122】

本発明の実施形態に従って、存在する場合、環 B 上の置換基は、1 つ以上のオキソ；クロロ；ブロモ；フルオロ； $-CH_2OH$ ； $-OH$ ； $-OCH_3$ ； $CH_3$ ； $-NHCH_3$ ； $-NHCH_2CH_3$ ； $-N(CH_3)_2$ ； $-NH-CH_2$ -テトラヒドロフラン、ピロリジニル；ピペリジニル；ピラゾリル； $-COO(CH_3)$ ； $-B(OH)_2$ ；フェニル；ベンジル；ピリジニル(pyrindiny l)；ピリミジニル；イミダゾリル；H；シクロプロピル；シクロヘキシル；シクロヘキセニル； $-CH_2CH_3$ ； $-CH_2N(CH_3)_2$ ； $N(CH_3)_2$  で置換されたプロピニル；エテニル；トリアゾリルで置換されたエテニル； $-CH_2CH_2$ -トリアゾリル； $NH(CH_3)$ ； $NH(CH_2)$  フェニル； $N(CH_3)_2$ ；必要に応じて  $-SO_2(CH_3)$  で置換されたイミダゾ-1,2-e-ピリジニル、 $-NHHSO_2(CH_3)$ ；必要に応じて置換された  $-(CO)$  ピペラジニルまたは  $-CO$  (ピロリジニル)、必要に応じて置換されたモルホリニルまたはトリアゾリル、あるいは  $OH$  を含有する。

## 【0123】

本発明の 1 つの実施形態において、 $R^1$  は、必要に応じて置換された 6 員のアリール環である。本発明の別の実施形態において、 $R^1$  は、1 個、2 個または 3 個の窒素を有する必要に応じて置換された 6 員のヘテロアリール環である。

## 【0124】

本発明の 1 つの実施形態において、 $R^1$  は、必要に応じて置換された  $C_1-8$  脂肪族である。好ましくは、上記脂肪族は、5 員、6 員、7 員、または 8 員の環式脂肪族（本明細書に規定されるとおりに置換されるか、または非置換のいずれか）である。

## 【0125】

10

20

30

40

50

本発明のさらに別の局面は、式 I の化合物に関し、ここで  $R^1$  は、必要に応じて置換されたフェニル環である。 $R^1$  フェニル環上の置換基の例としては、存在する場合、1つ以上のハロゲンまたは  $-OR^0$  が挙げられ、各々の  $R^0$  は、 $C_1 \sim 4$  脂肪族である。本発明の1つの実施形態に従って、 $R^1$  フェニル環上の置換基は、存在する場合、1つ以上のクロロ、フルオロ、および  $-OCH_3$  を含有する。

【0126】

別の実施形態において、本発明は、式 I の化合物に関し、ここで、 $R^1$  は、必要に応じて置換されたピリジル環、またはピリミジニル環である。環上の置換基の例としては、存在する場合、1つ以上のハロゲン、および  $-OR^0$  が挙げられ、各々の  $R^0$  は、 $C_1 \sim 4$  脂肪族である。本発明の1つの実施形態において、上記環上の置換基は、存在する場合、1つ以上のクロロ、フルオロ、および  $-OCH_3$  が挙げられる。

10

【0127】

本発明の別の実施形態は、式 I の化合物に関し、ここで、環 A は、必要に応じて置換された環は、イソキサゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、またはテトラゾリルである。上記環上の置換基の例としては、存在する場合、1つ以上のハロゲンおよび  $-OR^0$  が挙げられ、各々の  $R^0$  は、 $C_1 \sim 4$  脂肪族である。本発明の1つの実施形態に従って、上記環上の置換基は、存在する場合、1つ以上のクロロ、フルオロ、および  $-OCH_3$  を含有する。

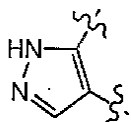
【0128】

別の実施形態において、環 A が、必要に応じて置換された環 q :

20

【0129】

【化35】



である場合、q は、ハロ、 $NO_2$ 、 $OPCN$  で置換される。別の実施形態において、q は、置換されない。

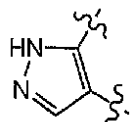
【0130】

あるいは、環 A が、必要に応じて置換された環 q :

30

【0131】

【化36】



である場合、 $R^1$  は、0 個の窒素を有する必要に応じて置換された 6 員のアリール環である。さらに別の代替の実施形態において、上記アリール環は、3 個の窒素を有する。

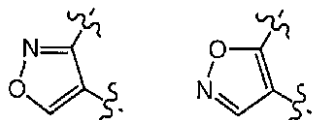
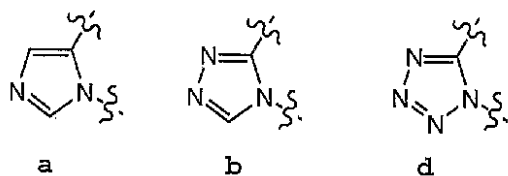
【0132】

40

さらに別の実施形態は、式 I の化合物に関し、ここで、環 A は、以下の環 :

【0133】

## 【化 3 7】



○        または    p.

10

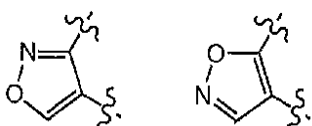
より選択される。

## 【 0 1 3 4】

別の実施形態に従って、環 A は、イソキサゾリルである。さらに別の実施形態に従って、環 A は、以下：

## 【 0 1 3 5】

## 【化 3 8】



○        または    p.

20

から選択される。

別の実施形態に従って、本発明は、式 I の化合物に関し、ここで環 A は非置換である。

別の実施形態に従って、本発明は、式 I の化合物に関し、ここで環 A は、1 つ以上のオキソ、-OH、-NH<sub>2</sub>、または-CH<sub>3</sub>である。

## 【 0 1 3 6】

本発明の特定の実施形態において、(アリール、脂肪族、ヘテロアリールなど上の)置換基は、例示された化合物において示される。式 I の例示構造は、以下の表 1 に示される

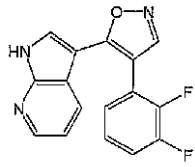
30

## 【 0 1 3 7】

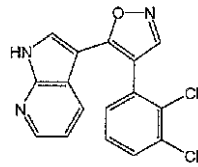
(表 1    式 I の化合物の例)

## 【 0 1 3 8】

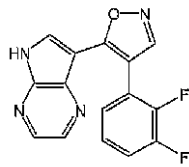
## 【化 3 9】



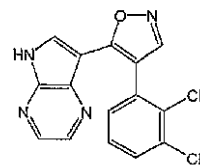
1



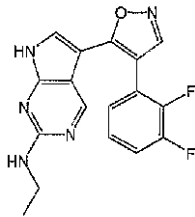
2



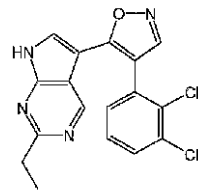
3



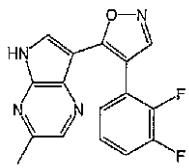
4



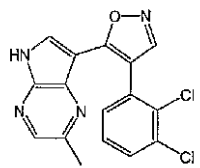
5



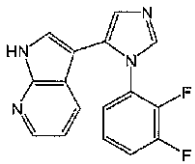
6



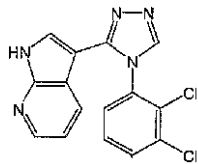
7



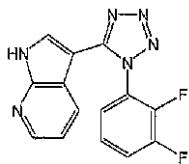
8



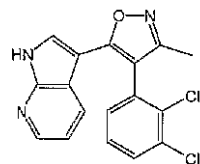
9



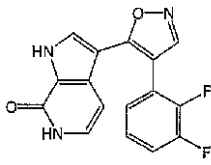
10



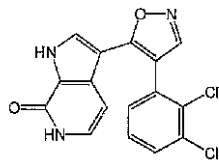
11



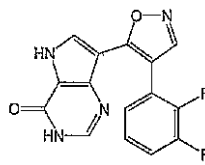
12



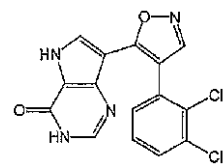
13



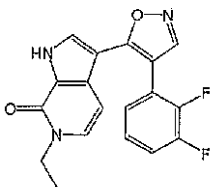
14



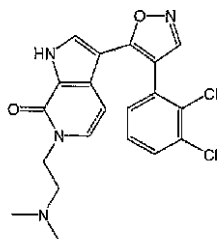
15



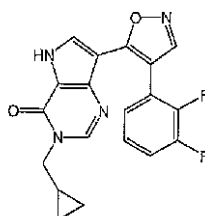
16



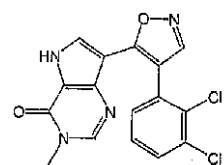
17



18



19



20

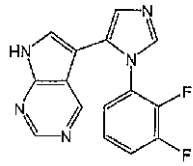
## 【 0 1 3 9 】

10

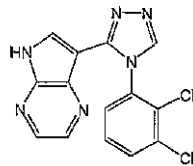
20

30

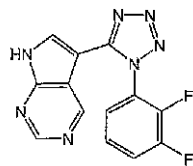
## 【化 4 0】



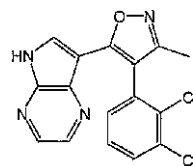
21



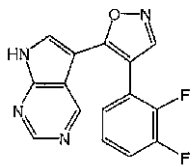
22



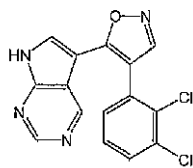
23



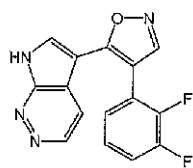
24



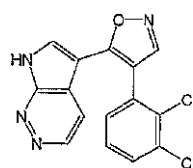
25



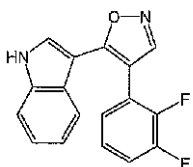
26



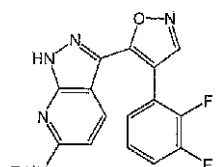
27



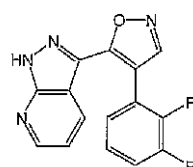
28



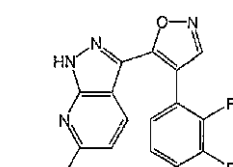
29



30



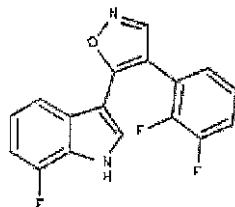
31



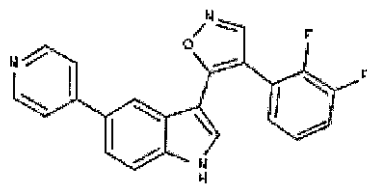
32

化合物

化合物番号



33



34

## 【 0 1 4 0】

10

20

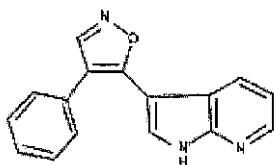
30

40

【化 4 1】

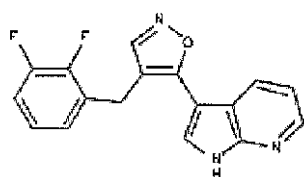
化合物

化合物番号



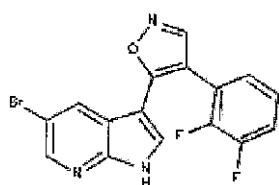
35

10



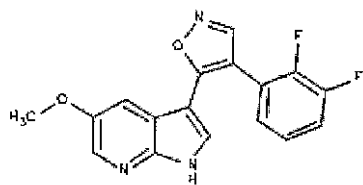
36

20



37

30



38

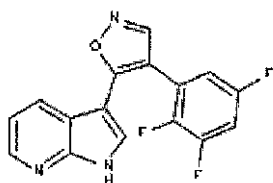
【 0 1 4 1】

40

【化 4 2】

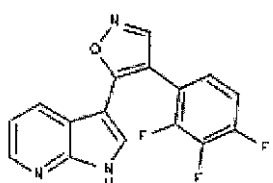
化合物

化合物番号



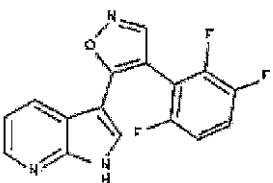
39

10



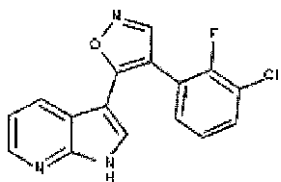
40

20



41

30



42

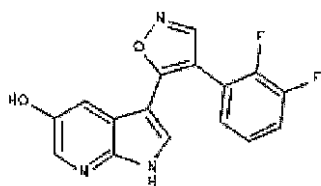
【 0 1 4 2】

40

【化 4 3】

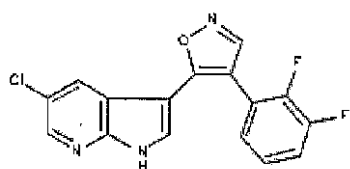
化合物

化合物番号



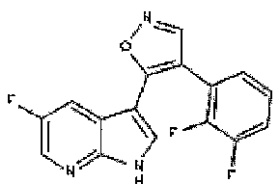
43

10



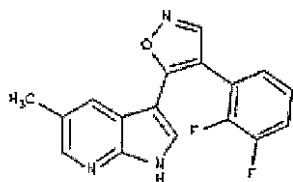
44

20



45

30



46

【 0 1 4 3】

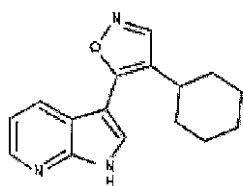
40



【化 4 4】

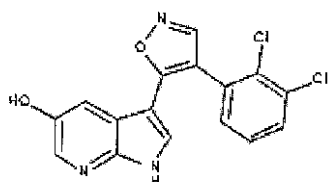
化合物

化合物番号



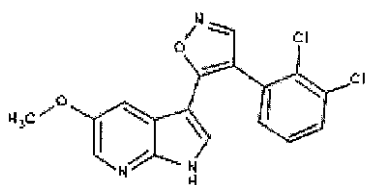
47

10



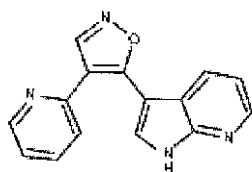
48

20



49

30



50

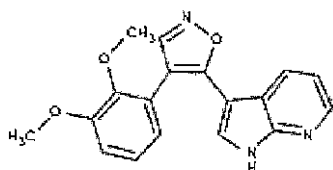
【 0 1 4 4】

40

【化 4 5】

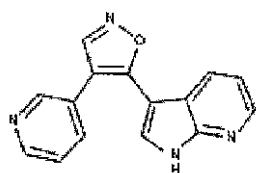
化合物

化合物番号



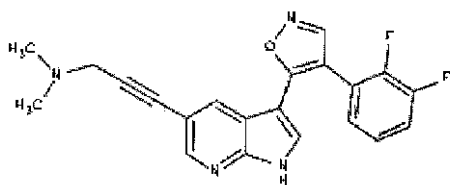
51

10



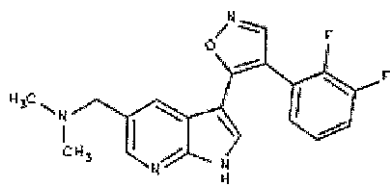
52

20



53

30



54

【 0 1 4 5】

40

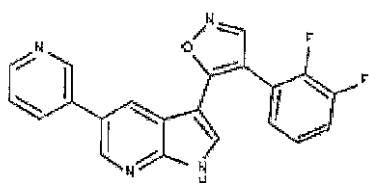
化合物番号



【化 4 7】

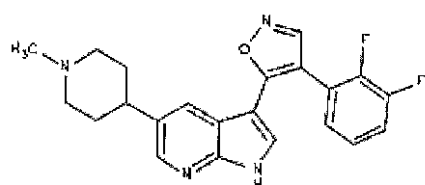
化合物

化合物番号



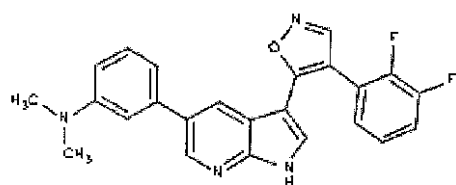
59

10



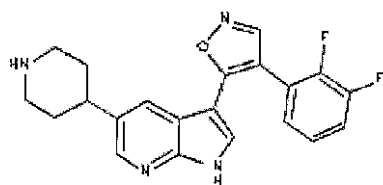
60

20



61

30



62

【 0 1 4 7 】

40

化合物番号



10



20



30

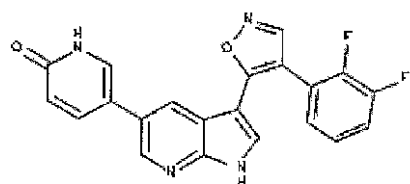


40

【化 4 9】

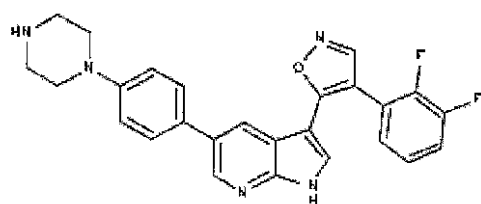
化合物

化合物番号



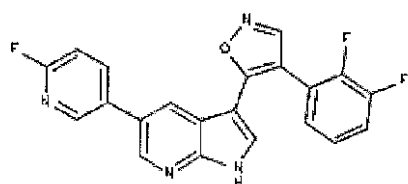
67

10



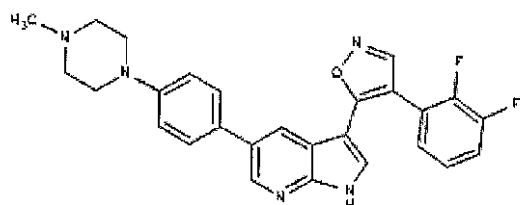
68

20



69

30



70

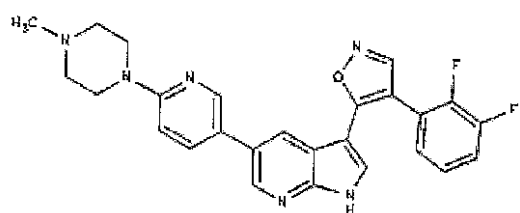
40

【 0 1 4 9 】

【化 5 0】

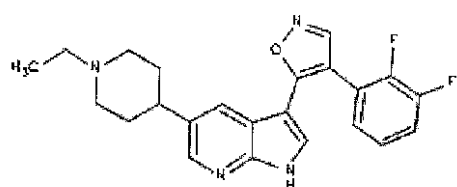
化合物

化合物番号



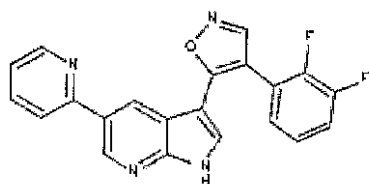
71

10



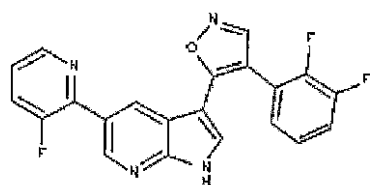
72

20



73

30



74

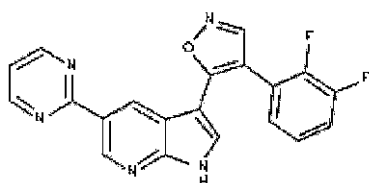
【 0 1 5 0】

40

【化 5 1】

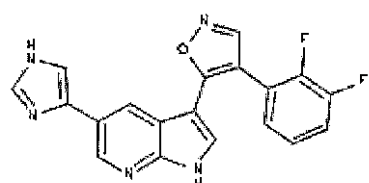
化合物

化合物番号



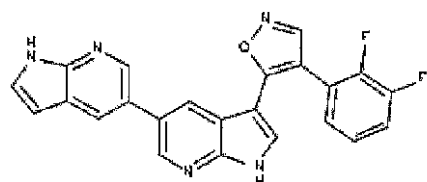
75

10



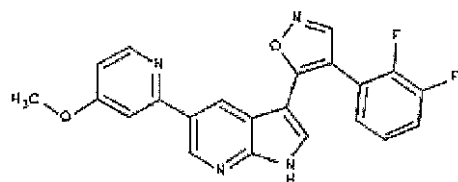
76

20



77

30



78

【 0 1 5 1】

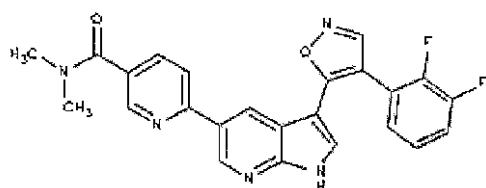
40



【化 5 2】

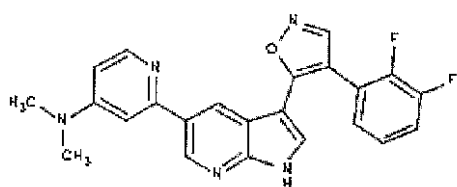
化合物

化合物番号



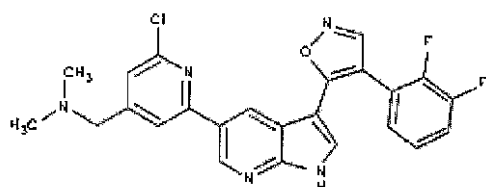
79

10



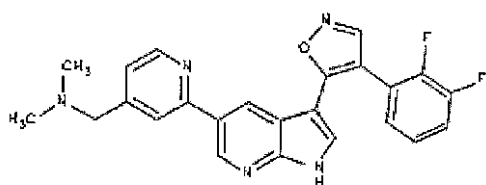
80

20



81

30



82

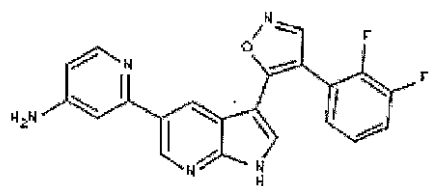
【 0 1 5 2】

40

【化 5 3】

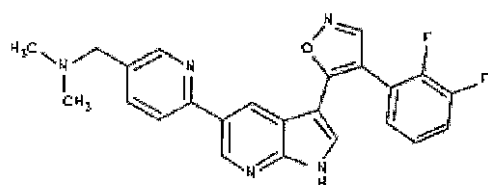
化合物

化合物番号



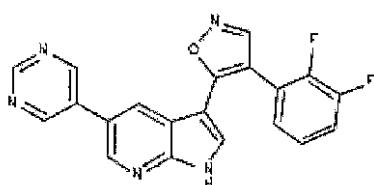
83

10



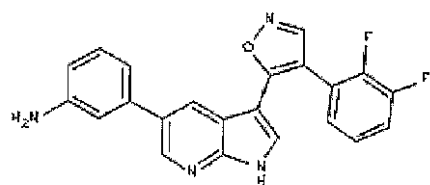
84

20



85

30



86

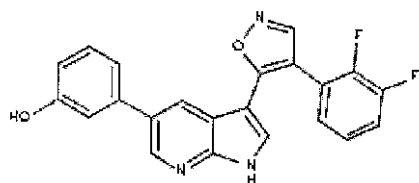
【 0 1 5 3】

40

【化 5 4】

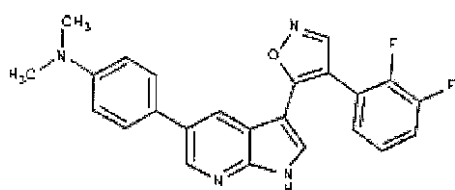
化合物

化合物番号



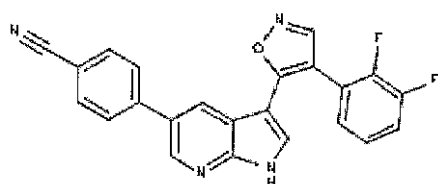
87

10



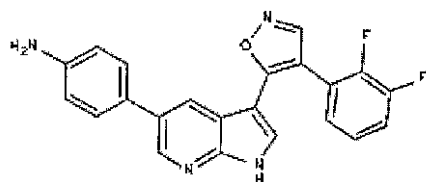
88

20



89

30



90

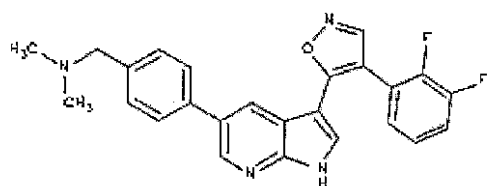
40

【 0 1 5 4 】

【化 5 5】

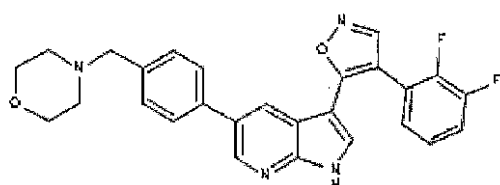
化合物

化合物番号



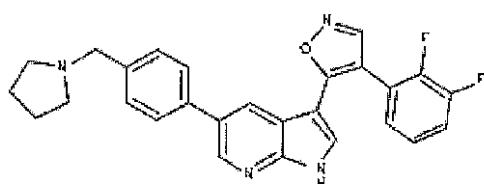
91

10



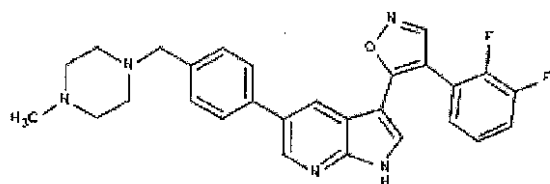
92

20



93

30



94

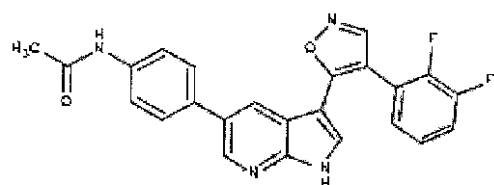
【 0 1 5 5】

40

【化 5 6】

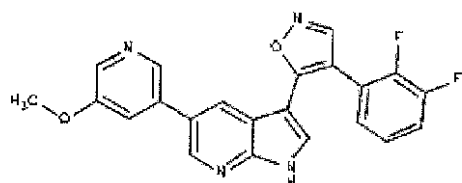
化合物

化合物番号



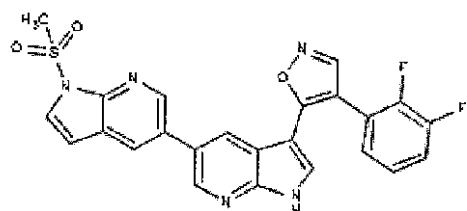
95

10



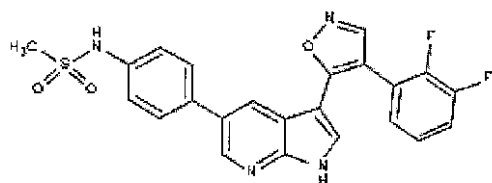
96

20



97

30



98

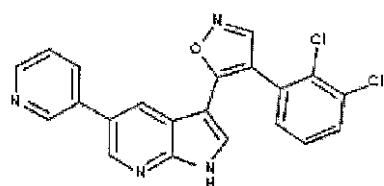
40

【 0 1 5 6 】

【化 5 7】

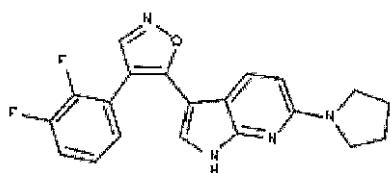
化合物

化合物番号



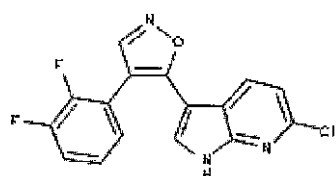
99

10



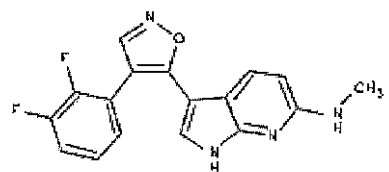
100

20



101

30



102

【 0 1 5 7 】

40

化合物番号



10



20



30

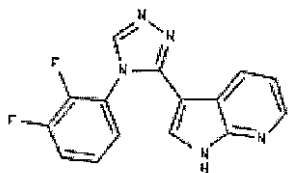


40

【化 5 9】

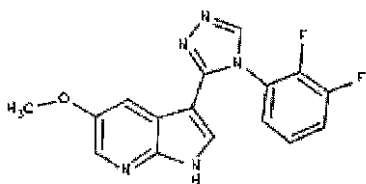
化合物

化合物番号



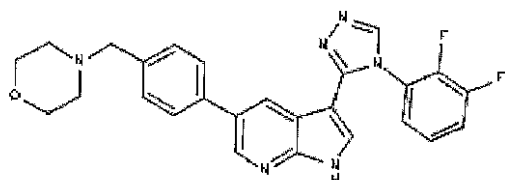
107

10



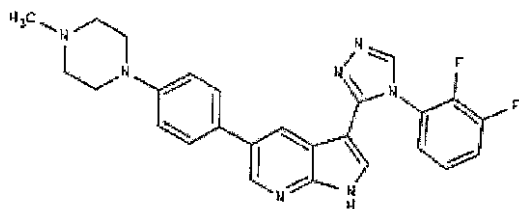
108

20



109

30



110

40

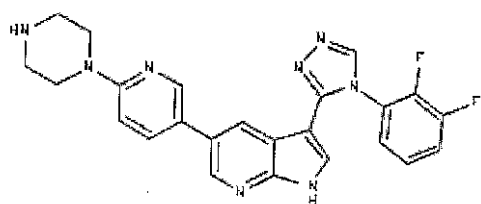
【 0 1 5 9 】



【化 6 0】

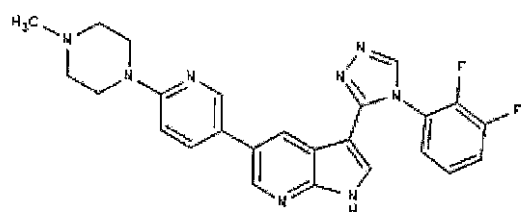
化合物

化合物番号



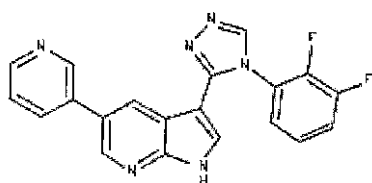
111

10



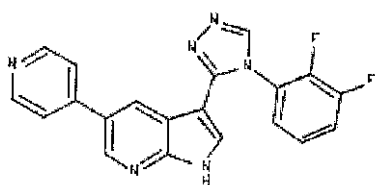
112

20



113

30



114

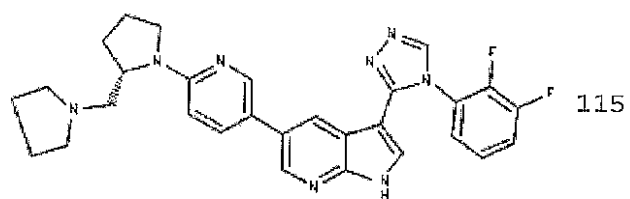
【 0 1 6 0】

40

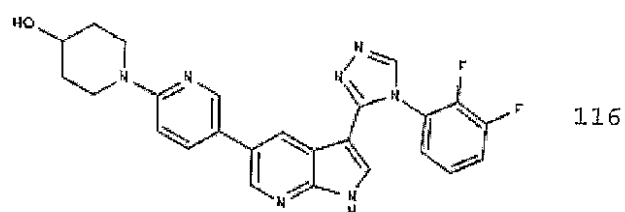
【化 6 1】

化合物

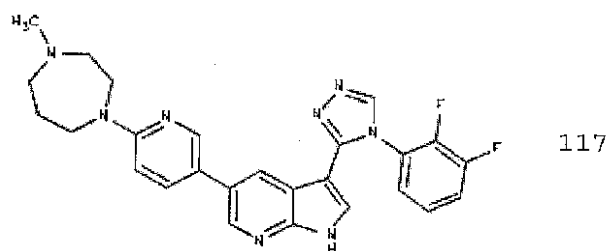
化合物番号



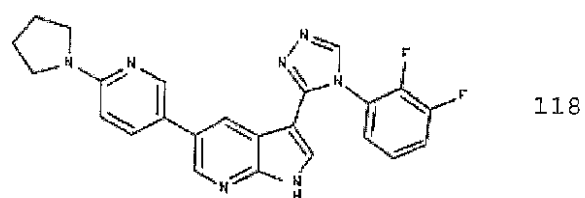
10



20



30



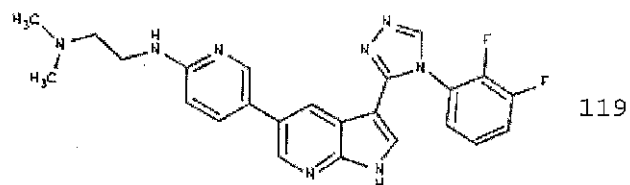
40

【 0 1 6 1】

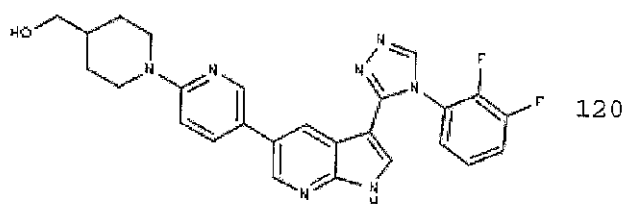
【化 6 2】

化合物

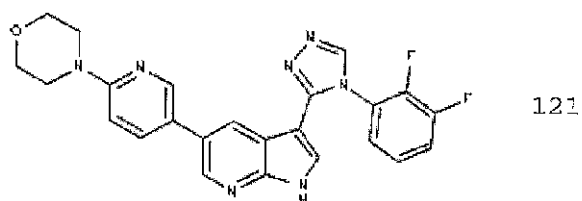
化合物番号



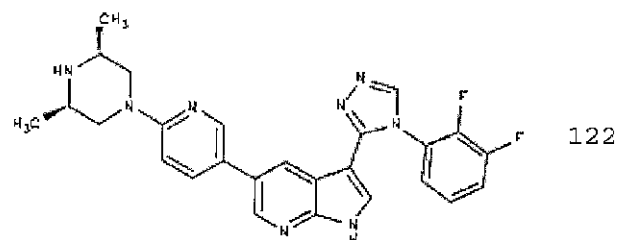
10



20



30



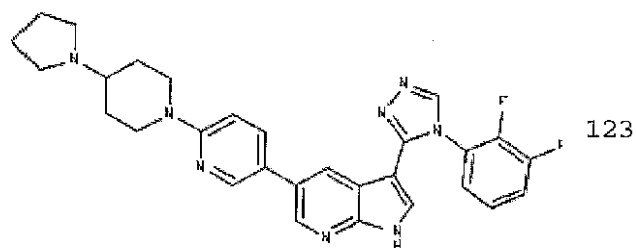
【 0 1 6 2】

40

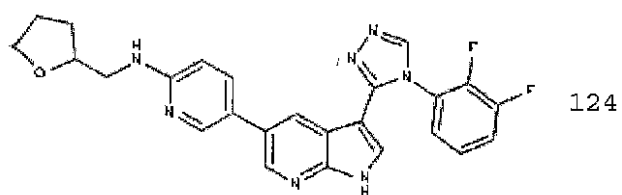
【化 6 3】

化合物

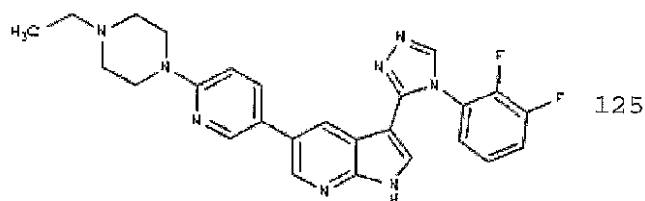
化合物番号



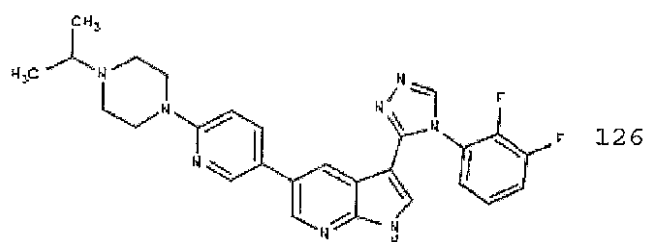
10



20



30



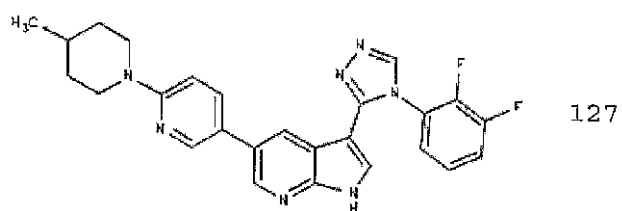
40

【 0 1 6 3 】

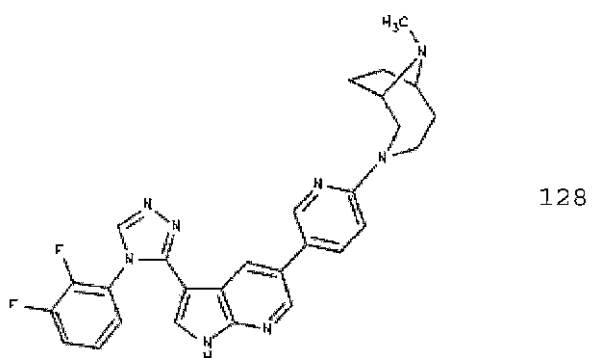
【化 6 4】

化合物

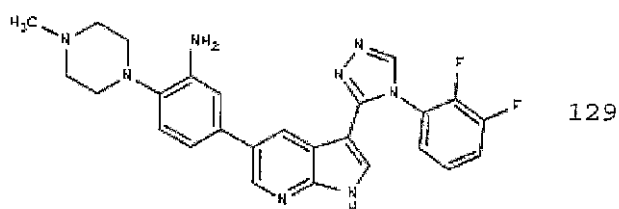
化合物番号



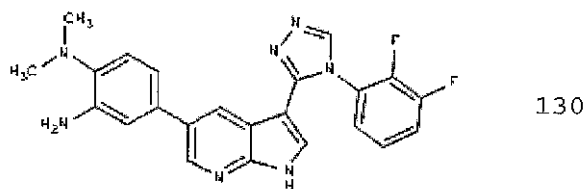
10



20



30



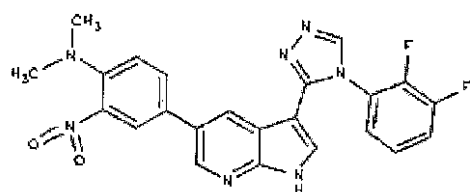
40

【 0 1 6 4 】

【化 6 5】

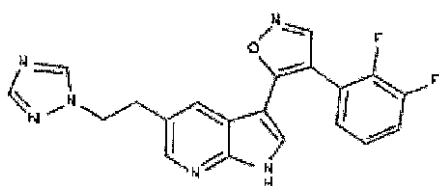
化合物

化合物番号



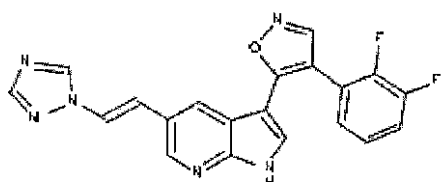
131

10



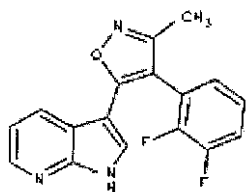
132

20



133

30



134

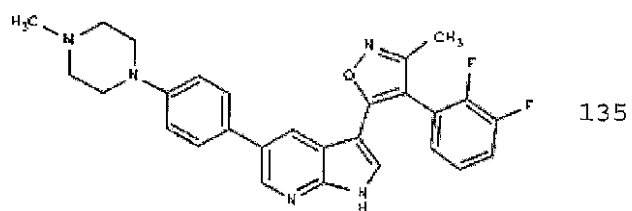
【 0 1 6 5】

40

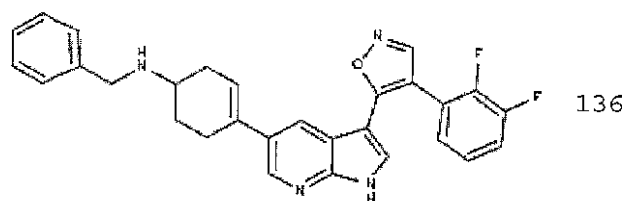
【化 6 6】

化合物

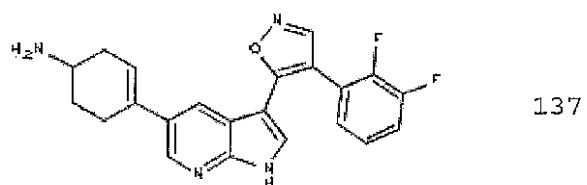
化合物番号



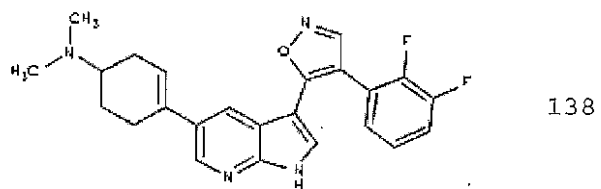
10



20



30



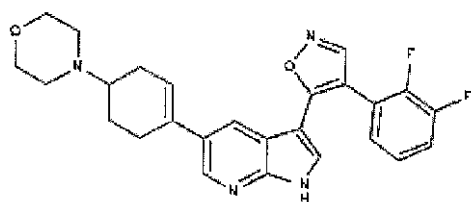
【 0 1 6 6】

40

【化 6 7】

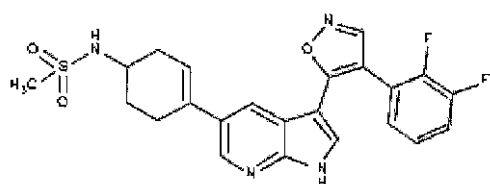
化合物

化合物番号



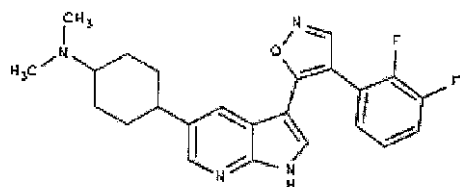
139

10



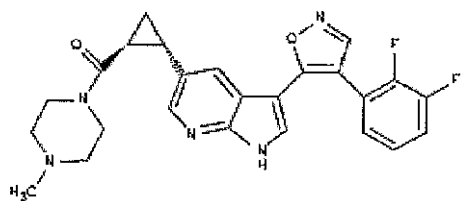
140

20



141

30



142

【 0 1 6 7】

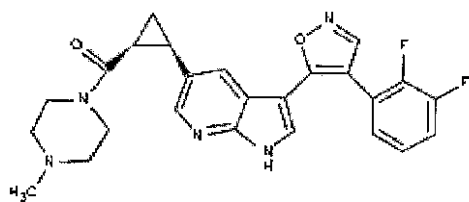
40



【化 6 8】

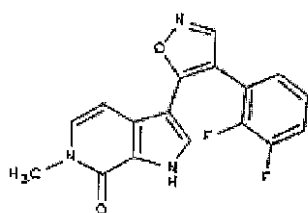
化合物

化合物番号



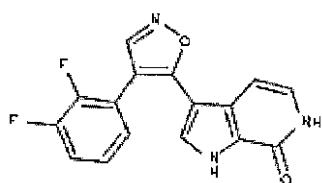
143

10



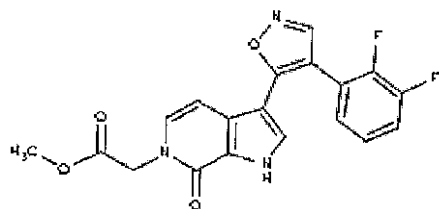
144

20



145

30



146

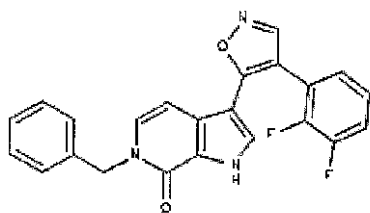
【 0 1 6 8】

40

【化 6 9】

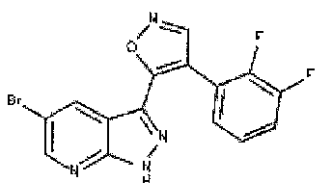
化合物

化合物番号



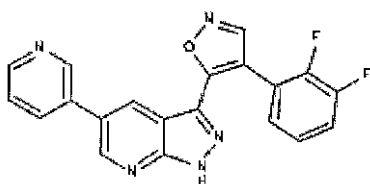
147

10



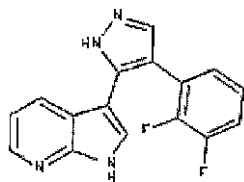
148

20



149

30



150

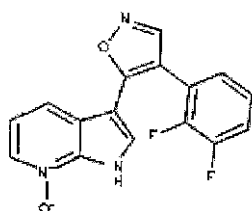
【 0 1 6 9】

40

【化 7 0】

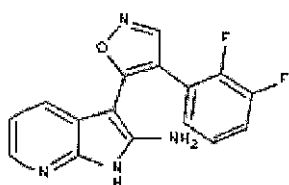
化合物

化合物番号



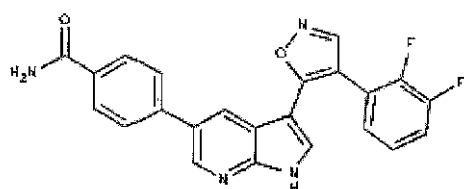
151

10



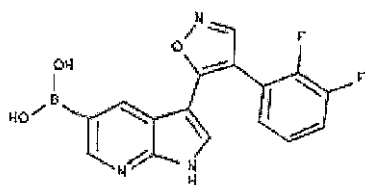
152

20



153

30



154

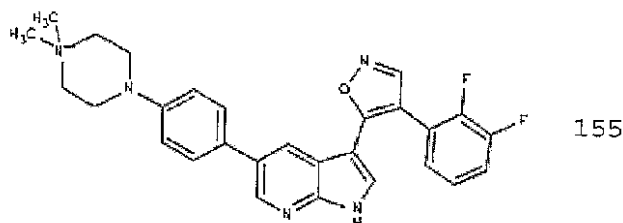
【 0 1 7 0】

40

## 【化 7 1】

化合物

化合物番号



10

## ( 4 . 一般合成方法 )

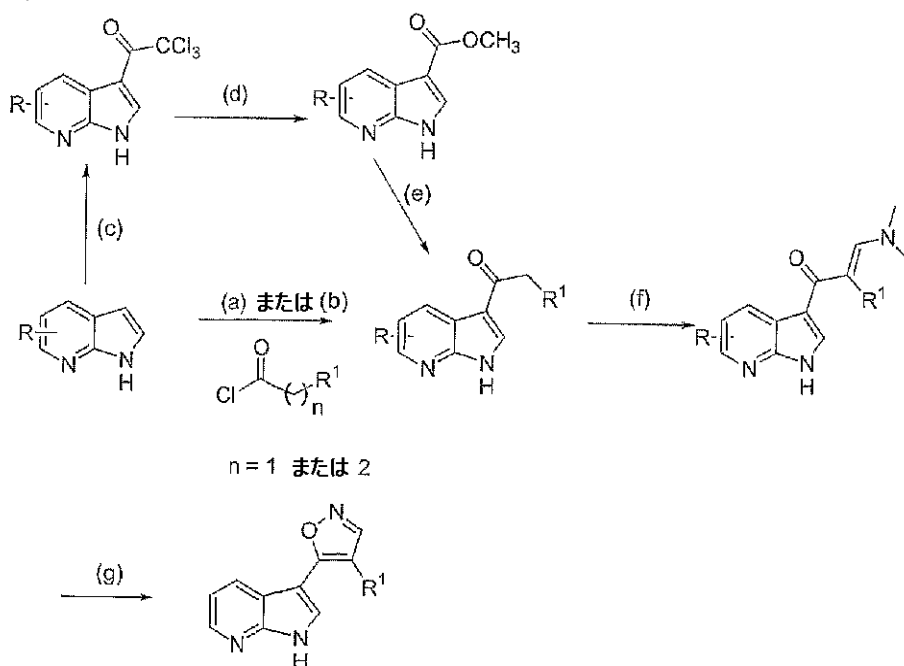
本発明の化合物は、一般に、以下の一般スキームおよび次の調製実施例で説明されているように、類似の化合物に関する当業者に公知の方法により、調製され得る。

## 【 0 1 7 1】

## ( スキーム I )

## 【 0 1 7 2】

## 【化 7 2】



20

30

試薬および条件：( a )  $\text{AlCl}_3$ 、DCM；( b )  $\text{AlCl}_3$ 、 $\text{CS}_2$ 、50℃；( c ) 塩化トリクロロアセチル、 $\text{AlCl}_3$ 、DCM；( d ) メタノール、 $\text{Et}_3\text{N}$ ；( e ) ( i ) LHMDs、アリール - 酢酸、THF、-78℃、1時間。( ii ) 還流 ( f ) Brederick 試薬、THF；( g ) i . ヒドロキシルアミン塩酸塩、 $\text{NaHCO}_3$ 、THF 還流、ii .  $\text{TsOH}$ 、THF 還流。

40

## 【 0 1 7 3】

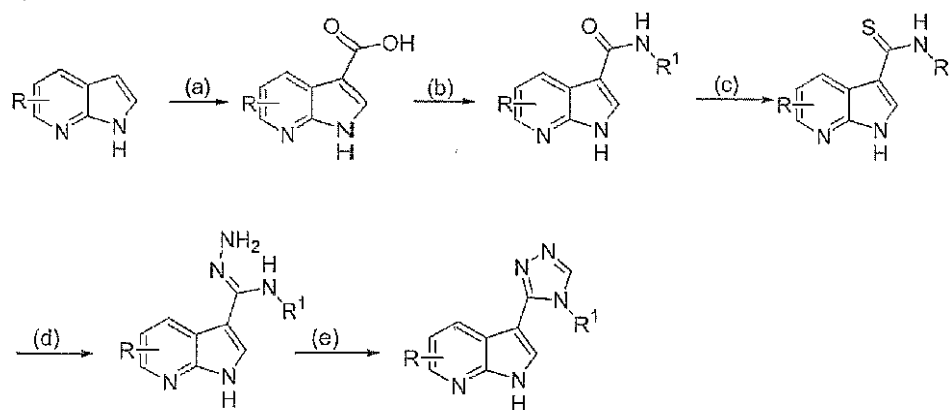
上記スキーム I は、環 A がイソキサゾリルであるときの本発明の化合物を調製する一般的な合計経路を示す。

## 【 0 1 7 4】

## ( スキーム II )

## 【 0 1 7 5】

## 【化 7 3】



10

試薬および条件：(a)  $\text{POCl}_3$ 、DMF、ジョーンズ試薬；(b)  $\text{R}^1\text{NH}_2$ 、CDI、DMA；(c) Lawesson 試薬；(d) ヒドラジン；(e)  $\text{CH}(\text{OEt})_3$ 。

## 【0176】

上記スキーム II は、環 A がトリアゾリル環 (b) であるときの本発明の化合物を調製する一般的な合計経路を示す。

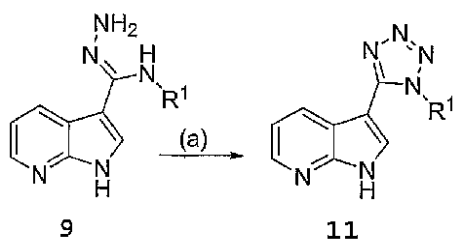
## 【0177】

20

(スキーム III)

## 【0178】

## 【化 7 4】



30

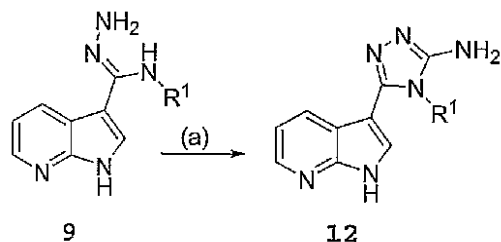
上記スキーム III は、環 A が化合物 9 (これは、スキーム II で上記のように調製した) および  $\text{NaNO}_2$  に由来のテトラゾール環 (d) であるときの本発明の化合物を調製する一般的な合計経路を示す。

## 【0179】

(スキーム IV)

## 【0180】

## 【化 7 5】



40

上記スキーム IV は、環 A が化合物 9 およびヒドラジンに由来のトリアゾール環 (b) (これは、 $-\text{NH}_2$  で置換されている) であるときの本発明の化合物を調製する一般的な合計経路を示す。

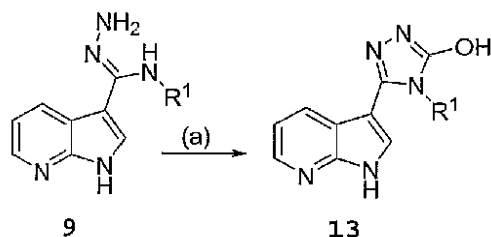
## 【0181】

(スキーム V)

50

【 0 1 8 2 】

【 化 7 6 】



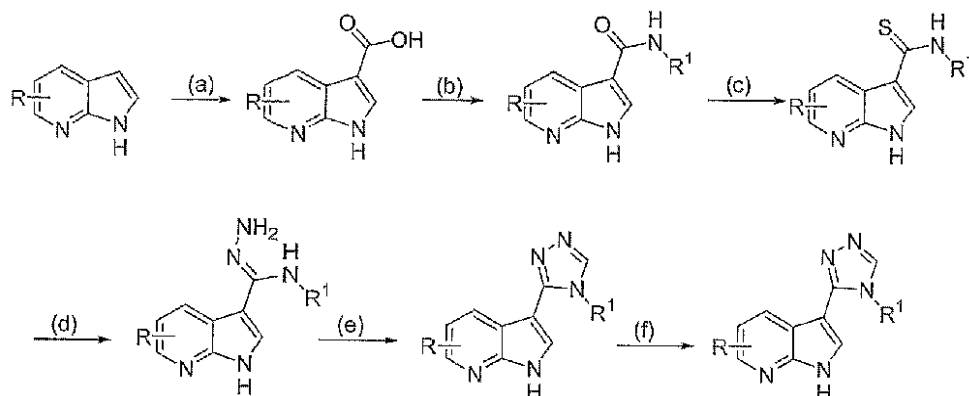
上記スキーム V は、環 A が化合物 9 および C D I に由来のトリアゾール環 ( b ) (これは、- O H で置換されている) であるときの本発明の化合物を調製する一般的な合計経路を示す。

【 0 1 8 3 】

( スキーム V I )

【 0 1 8 4 】

【 化 7 7 】



試薬および条件：( a ) ( i ) 塩化トリクロロアセチル、 $AlCl_3$ 、 $CH_2Cl_2$ 、( ii )  $Et_3N$ 、 $H_2O$ 、RT ( b ) ( i ) 塩化オキサリル、DMF ( cat . )、 $CH_2Cl_2$ 、( ii )  $Ar-NH_2$ 、 $Et_3N$ 、 $CH_2Cl_2$ ；( c ) Lawesson 試薬、トルエン、還流；( d ) ヒドラジン、 $EtOH$  &  $CH_2Cl_2$ ；( e ) オルトギ酸トリエチル、 $HCO_2H$ ；( f ) スズキカップリング。

【 0 1 8 5 】

工程 ( f ) は、スズキカップリングを含む。任意工程 ( f ) は、種々の R 基を有する化合物を調製するのに使用され得る。それらの条件は、当業者に公知であるように、修正され得る。例えば、もし、R がプロモまたはヨードであるなら、このカップリング反応で使用され得る試薬には、 $R-B(OR)_2$ 、 $2M Na_2CO_3$ 、 $PdCl_2(dppf)$  および DMF が挙げられる。もし、R が  $B(OH)_2$  であるなら、これらの試薬には、 $Ar-X$  (ここで、 $X = Br, I, OTf$  である)、 $2M Na_2CO_3$ 、 $PdCl_2(dppf)$  および DMF が挙げられる。分かるように、もし、最終生成物が、R がプロモ、ヨードまたは  $B(OR)_2$  であるものではないければ、工程 ( f ) は、使用されない。

【 0 1 8 6 】

上でおよび本明細書中では、特定の代表的な実施態様が描写され記述されているものの、本発明の化合物は、当業者に一般に利用可能な方法により、適当な出発物質を使用して、上で一般に記述した方法に従って、調製できる。

【 0 1 8 7 】

( 5 . 使用、処方物および投与 )

本明細書中で記述した化合物および組成物は、一般に、1 種またはそれ以上のタンパク質キナーゼ活性を阻害するのに有用である。キナーゼの構造、機能、および疾患または病徴におけるそれらの役割に関連したそれ以上の情報は、the Protein Kinase

10

20

30

40

50

ase Resource website (<http://kinases.sds.c.edu/html/index.shtml>)で入手できる。

【0188】

本明細書中で記述した化合物および組成物により、また、本明細書で記述した方法に対して阻害されるキナーゼの例には、c-Met、GSK3、JAK、SYK、KDR、FLT-3、c-Kit、AuroraおよびTAK-1、およびこれらのキナーゼの全ての亜型（例えば、Aurora-2）が挙げられるが、これらに限定されない。従って、本発明の化合物および組成物はまた、前述のキナーゼの1種またはそれ以上が関与している疾患および病徴を治療するのに特に適している。

【0189】

c-Met、GSK3、JAK、SYK、KDR、FLT-3、c-Kit、Auroraおよび/またはTAK-1の阻害剤として本発明で使用する化合物の活性は、インビトロ、インビボまたは細胞系にて、アッセイされ得る。インビトロアッセイには、活性化したc-Met、GSK3、JAK、SYK、KDR、FLT-3、c-Kit、Auroraおよび/またはTAK-1のリン酸化活性またはATPase活性のいずれかの阻害を決定するアッセイが挙げられる。別のインビトロアッセイは、その阻害剤がc-Met、GSK3、JAK、SYK、KDR、FLT-3、c-Kit、Auroraおよび/またはTAK-1に結合する性能を定量化する。阻害剤の結合は、その阻害剤を結合前に放射標識することにより、阻害剤/c-Met、阻害剤/GSK3、阻害剤/JAK、阻害剤/SYK、阻害剤/KDR、阻害剤/FLT-3、阻害剤/c-Kit、阻害剤/Auroraおよび/または阻害剤/TAK-1錯体を単離することにより、そして結合した放射標識の量を決定することにより、測定され得る。あるいは、阻害剤の結合は、競争実験を実行することにより決定され得、この場合、新しい阻害剤は、公知の放射性リガンドに結合したc-Met、GSK3、JAK、SYK、KDR、FLT-3、c-Kit、Auroraおよび/またはTAK-1でインキュベートされる。c-Met、GSK3、JAK、SYK、KDR、FLT-3、c-Kit、Auroraおよび/またはTAK-1キナーゼの阻害剤として本発明で利用される化合物をアッセイする詳細な条件は、以下の実施例で示す。

【0190】

他の実施態様によれば、本発明は、本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な誘導体と、薬学的に受容可能な担体、アジュバントまたはビヒクルとを含有する組成物または薬学的に受容可能な組成物を提供する。本発明の組成物中での化合物の量は、生体試料または患者において、タンパク質キナーゼ（特に、c-Met、GSK3、JAK、SYK、KDR、FLT-3、c-Kit、Auroraおよび/またはTAK-1キナーゼ）を検出可能に阻害するのに有効な量である。好ましくは、本発明の組成物は、このような組成物が必要な患者に投与するように処方される。最も好ましくは、本発明の組成物は、患者に経口投与するように、処方される。

【0191】

本明細書中で使用する「患者」との用語は、動物、好ましくは、哺乳動物、最も好ましくは、ヒトを意味する。

【0192】

「薬学的に受容可能な担体、アジュバントまたはビヒクル」との用語は、処方する化合物の薬理学的な活性を損なわない非毒性の担体、アジュバントまたはビヒクルを意味する。本発明の組成物で使用され得る薬学的に受容可能な担体、アジュバントまたはビヒクルには、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク（例えば、ヒト血清アルブミン）、緩衝液基質（例えば、リン酸塩）、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質（例えば、硫酸プロタミン）、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースベースの基質、ポリエチレングリコール、ナトリウムカルボキシメチルセルロ

10

20

30

40

50

ース、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレンブロック共重合体、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂が挙げられるが、これらに限定されない。

【0193】

本明細書中で使用する「検出可能に阻害する」との用語は、該組成物およびc-Met、GSK3、JAK、SYK、KDR、FLT-3、c-Kit、Auroraおよび/またはTAK-1キナーゼを含有する試料と、該組成物なしでc-Met、GSK3、JAK、SYK、KDR、FLT-3、c-Kit、Auroraおよび/またはTAK-1を含有する等価試料との間のc-Met、GSK3、JAK、SYK、KDR、FLT-3、c-Kit、Auroraおよび/またはTAK-1活性の測定可能な変化を意味する。

10

【0194】

本明細書中で使用する「JAK」との用語は、「JAKキナーゼ」および「JAK族キナーゼ」との用語と交換可能に使用される。ある実施態様では、JAKとは、JAK3キナーゼを意味する。

【0195】

「薬学的に受容可能な誘導体」とは、本発明の化合物の任意の非毒性の薬学的に受容可能な塩、エステル、エステルの塩または他の誘導体であって、レシピエントに投与した際、本発明の化合物またはそれらの阻害活性代謝物または残留物を直接的または間接的のいずれかで提供できるものを意味する。

【0196】

本明細書中で使用する「阻害的に活性な代謝物またはそれらの残留物」とは、代謝物またはそれらの残留物が、また、c-Met、GSK3、JAK、SYK、KDRキナーゼ、FLT-3、c-Kit、Auroraおよび/またはTAK-1の阻害剤であることを意味する。

20

【0197】

本発明の化合物の薬学的に受容可能な塩には、薬学的に受容可能な無機および有機の酸および塩基から誘導したものが挙げられる。適当な酸塩の例には、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、パルモ酸塩(palmoate)、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシレートおよびウンデカン酸塩が挙げられる。他の酸(例えば、シュウ酸)は、それ自体は薬学的に受容可能ではないものの、本発明の化合物およびそれらの薬学的に受容可能な酸付加塩を得る際の間合体として有用な塩の調製で、使用できる。

30

【0198】

適当な塩基から誘導した塩には、アルカリ金属(例えば、ナトリウム、カリウム)、アルカリ土類金属(例えば、マグネシウム)、アンモニウムおよびN-(C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル)<sub>4</sub><sup>+</sup>塩が挙げられる。本発明はまた、本明細書中で開示した化合物の任意の塩基性窒素含有基の四級化を想定している。このような四級化により、水溶性または油溶性または水分散性または油分散性の生成物を得ることができる。

40

【0199】

本発明の組成物は、経口的、非経口的に、吸入噴霧により、局所的に、直腸から、鼻から、頬から、膣から、または移植したレザバを介して、投与できる。本明細書中で使用する「非経口的」との用語は、皮下、皮内、静脈内、筋肉内、関節内、滑液内、胸骨内、鞘内、病巣内および頭蓋内の注射方法または注入方法を含める。好ましくは、これらの組成

50



物は、経口的または静脈内で投与される。本発明の組成物の無菌の注射可能な形状は、水性懸濁液または油性懸濁液であり得る。この懸濁液は、適当な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を用いて、当該技術分野で公知の方法に従って、処方できる。この無菌の注射可能な製剤はまた、例えば、1, 3 - ブタンジオール中の溶液として、非毒性の非経口的に適当な希釈剤または溶媒中の無菌の注射可能な溶液または懸濁液であり得る。使用できる適当な賦形剤および溶媒には、水、リンガー溶液および等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、従来、溶媒または懸濁媒体として、無菌の非揮発性油が使用されている。

#### 【0200】

この目的には、いずれかのブランドの非揮発性油が使用でき、これには、合成のモノグリセリドまたはジグリセリドが含まれる。脂肪酸（例えば、オレイン酸）およびそのグリセリド誘導体は、天然の薬学的に受容可能なオイル（例えば、オリーブ油またはひまし油、特に、それらのポリオキシエチレン化した型）と同様に、注射可能物の調製に有用である。これらのオイル溶液または懸濁液はまた、長鎖アルコール希釈剤または分散剤（例えば、カルボキシメチルセルロース）または類似の分散剤（これらは、乳濁液または懸濁液を含めた薬学的に受容可能な剤形を処方する際に、通例、使用される）を含有できる。他の通例使用される界面活性剤（例えば、Tweens、Spansおよび他の乳化剤）または生体利用能向上剤（これらは、薬学的に受容可能な固体、液状または他の剤形を製造する際に、通例使用される）もまた、処方の目的のために、使用できる。

10

#### 【0201】

本発明の医薬組成物は、いずれかの経口的に適当な剤形（これには、カプセル、錠剤、および水性懸濁液および水性溶液が含まれるが、それらに限定されない）で、投与できる。経口用途のための錠剤の場合には、通常使用される担体には、ラクトースおよびコーンスターチが挙げられる。潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム）もまた、典型的には、添加される。カプセル形状での経口投与に有用な希釈剤には、ラクトースおよび乾燥コーンスターチが挙げられる。経口用途に水性懸濁液が必要なとき、その活性成分は、乳化剤および懸濁剤と組み合わせられる。望ましいなら、ある種の甘味料、香料または着色剤を添加してもよい。

20

#### 【0202】

あるいは、本発明の医薬組成物はまた、直腸投与のための座剤の形状で投与するとき、この試薬と、適当な非刺激性の賦形剤（これは、室温で固体であるが、直腸温では液体であり、従って、直腸で融けて活性成分を放出する）と混合することにより、調製できる。このような物質には、ココアバター、密ろうおよびポリエチレングリコールが挙げられる。

30

#### 【0203】

本発明の医薬組成物はまた、特に、治療の標的が局所的な適用により容易にアクセスできる領域または器官（目、皮膚または下部腸道の疾患を含めて）を含むとき、局所的に投与できる。これらの領域または器官のそれぞれに適当な局所製剤は、容易に調製される。

#### 【0204】

下部腸道に対する局所適用は、直腸座剤処方（上記）により、または適当な浣腸処方にて、行うことができる。局所的な皮膚間パッチもまた、使用できる。

40

#### 【0205】

局所的に適用するためには、この医薬組成物は、1種またはそれ以上の担体に懸濁するかまたは溶解した活性成分を含む適当な軟膏で、処方できる。本発明の化合物の局所投与の担体には、鉱油、液状石油、ホワイト石油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックスおよび水が挙げられるが、これらに限定されない。あるいは、この医薬組成物は、1種またはそれ以上の薬学的に適当な担体に懸濁するかまたは溶解した活性成分を含む適当なローションまたはクリームで処方できる。適当な担体には、鉱油、ソルビタンモノステアレート、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリアルアルコール、2 - オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水が挙げられるが、これらに限定されない。

50

## 【0206】

眼科用途には、この医薬組成物は、防腐剤（例えば、ベンジルアルコニウムクロライド）と共にまたはそれなしで、pHを調整したアイソトニック無菌生理食塩水の微細化懸濁液として、または、好ましくは、pHを調整したアイソトニック無菌生理食塩水の溶液として、処方できる。あるいは、眼科用途には、この医薬組成物は、軟膏（例えば、ペトロラタム）に処方できる。

## 【0207】

本発明の医薬組成物はまた、鼻エアロゾルまたは鼻吸入により、投与され得る。このような組成物は、製薬処方の当該技術分野で周知の技術に従って、調製され、生理食塩水中の溶液として、ベンジルアルコールまたは他の適当な防腐剤、生物学的利用能を高めるための吸収促進剤、フルオロカーボン、および/または他の通常の可溶化剤または分散剤を使用して、調製できる。

10

## 【0208】

最も好ましくは、本発明の薬学的に受容可能な組成物は、経口投与用に処方される。

## 【0209】

単一剤形の組成物を製造する担体物質と組み合わせられ得る本発明の化合物の量は、治療する患者および特定の投与様式に依存して、変わる。好ましくは、これらの組成物は、これらの組成物を受ける患者に0.01~100mg/体重1kg/日の間の投薬量の阻害剤が投与できるように、処方されるべきである。

## 【0210】

任意の特定の患者のための特定の投薬量および処置レジメンは、種々の因子（使用される特定の化合物の活性、年齢、体重、一般的な健康状態、性別、常食、投与時間、排泄率、薬物の組合せ、疾患の重篤度および経過、および患者の疾患に対する素因、および処置する医師の判断を含む）に依存することにもまた理解できるはずである。この組成物中の本発明の化合物の量はまた、その組成物中の特定の化合物に依存する。

20

## 【0211】

1実施態様によれば、本発明は、生体試料において、タンパク質キナーゼ活性を阻害する方法に関し、該方法は、該生体試料を、本発明の化合物または該化合物を含有する組成物と接触させる工程を包含する。

## 【0212】

他の実施態様によれば、本発明は、生体試料において、c-Met、GSK3、JAK、SYK、KDR、FLT-3、c-Kit、Auroraおよび/またはTAK-1キナーゼ活性阻害する方法に関し、該方法は、該生体試料を、本発明の化合物または該化合物を含有する組成物と接触させる工程を包含する。

30

## 【0213】

本明細書中で使用する「生体試料」との用語は、細胞培養物またはそれらの抽出物；哺乳動物またはその抽出物から得られる生検材料；および血液、唾液、尿、糞便、精液、涙液、または他の体液またはそれらの抽出物が挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0214】

生体試料でのc-Met、GSK3、JAK、SYK、KDR、FLT-3、c-Kit、Auroraおよび/またはTAK-1キナーゼ活性の阻害は、当業者に公知の種々の目的のために有用である。このような目的の例には、輸血、臓器移植、生体試料の保存および生物検定が挙げられるが、これらに限定されない。

40

## 【0215】

本発明の他の実施態様は、患者において、タンパク質キナーゼ活性を阻害する方法に関し、該方法は、該患者に、本発明の化合物または該化合物を含有する組成物を投与する工程を包含する。

## 【0216】

他の実施態様によれば、本発明は、患者において、c-Met、GSK3、JAK、SYK、KDR、FLT-3、c-Kit、Auroraおよび/またはTAK-1キナー

50

ぜ活性を阻害する方法に関し、該方法は、該患者に、本発明の化合物または該化合物を含有する組成物を投与する工程を包含する。

【0217】

本明細書中で使用する「cMETが媒介する疾患」または「cMETが媒介する病気」とは、cMETが一定の役割を果たすことが知られている任意の疾患状態または他の有害な状態を意味する。「cMETが媒介する疾患」または「cMETが媒介する病気」との用語はまた、cMET阻害剤で治療することにより軽減される疾患または状態を意味する。このような病気には、アテローム性動脈硬化症、肺線維症、膠芽細胞腫、胃癌、または以下から選択される癌が挙げられるが、これらに限定されない：腎臓癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肝臓癌、膵臓癌または肺癌。

10

【0218】

1実施態様によれば、本発明は、患者における腎臓癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌または肺癌、アテローム性動脈硬化症または肺線維症を治療するかその重症度を軽減する方法に関し、ここで、該方法は、該患者に、本発明の化合物またはそれらの組成物を投与する工程を包含する。

【0219】

他の実施態様によれば、本発明は、患者における腎臓癌を治療するかその重症度を軽減する方法に関し、ここで、該方法は、該患者に、本発明の化合物またはそれらの組成物を投与する工程を包含する。

【0220】

本発明の他の局面は、患者における腫瘍の転移を阻止する方法に関し、ここで、該方法は、該患者に、本発明の化合物またはそれらの組成物を投与する工程を包含する。

20

【0221】

本明細書中で使用する「GSK3が媒介する病気または疾患」とは、GSK3が一定の役割を果たすことが知られている任意の疾患または他の有害な状態を意味する。従って、本発明の他の実施態様は、GSK3が一定の役割を果たすことが知られている1種またはそれ以上の疾患を治療するかその重症度を軽減することに関する。具体的には、本発明は、自己免疫疾患、炎症疾患、代謝障害、精神障害、糖尿病、血管新生障害、タウオポシー、神経または神経変性疾患、脊髄損傷、緑内障、脱毛症または循環器病から選択される疾患または病気を治療するかその重症度を軽減する方法に関し、ここで、該方法は、それを必要としている患者に、本発明の組成物を投与する工程を包含する。

30

【0222】

他の実施態様によれば、本発明は、患者におけるアレルギー、喘息、糖尿病、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、AIDS関連痴呆、筋萎縮性側索硬化症（ALS、ルーゲーリック病）、多発性硬化症（MS）、頭部外傷が原因の傷害、統合失調症、不安、双極性障害、タウオポシー、脊髄または末梢神経傷害、心筋梗塞、心筋細胞肥大、緑内障、多動症候群（ADD）、鬱病、睡眠障害、再灌流/虚血、卒中、血管新生障害、または脱毛症から選択される疾患または病気を治療するかその重症度を軽減する方法に関し、ここで、該方法は、それを必要としている患者に、本発明の化合物またはそれらの組成物を投与する工程を包含する。

40

【0223】

好ましい実施態様によれば、本発明の方法は、卒中を治療するかその重症度を軽減することに関する。

【0224】

他の好ましい実施態様によれば、本発明の方法は、神経変性または神経障害を治療するかその重症度を軽減することに関する。

【0225】

本発明の他の局面は、男性患者における精子の運動性を低下させる方法に関し、該方法は、該患者に、本発明の化合物またはそれらの組成物を投与する工程を包含する。

【0226】

50

他の実施態様では、本発明は、それを必要としている患者におけるグリコーゲン合成を高めるかおよび／または血糖値を低くする方法に関し、該方法は、該患者に、式Ⅰの化合物を含有する組成物の治療有効量を投与する工程を包含する。この方法は、糖尿病患者に特に有用である。

【0227】

他の実施態様によれば、本発明は、患者におけるＪＡＫが媒介する疾患または病気を治療するかその重症度を軽減する方法に関し、ここで、該方法は、該患者に、本発明の組成物を投与する工程を包含する。

【0228】

本明細書中で使用する「ＪＡＫが媒介する疾患」とは、ＪＡＫ族キナーゼが一定の役割を果たすことが知られている任意の疾患または他の有害な状態を意味する。従って、本発明の他の実施態様は、ＪＡＫが一定の役割を果たすことが知られている１種またはそれ以上の疾患を治療するかその重症度を軽減することに関する。具体的には、本発明は、免疫応答（例えば、アレルギー性またはⅠ型超過敏反応）、喘息、自己免疫疾患（例えば、移植片拒絶、移植片対宿主病、関節リウマチ、筋萎縮性側索硬化症および多発性硬化症）、神経変性疾患（例えば、家族性筋萎縮性側索硬化症（ＦＡＬＳ））だけでなく、固形および血液悪性腫瘍（例えば、白血病およびリンパ腫）から選択される疾患または病気を治療するかその重症度を軽減する方法に関し、ここで、該方法は、それを必要としている患者に、本発明の組成物を投与する工程を包含する。

10

【0229】

他の実施態様によれば、本発明は、患者におけるＳＹＫが媒介する疾患または病気を治療するかその重症度を軽減する方法に関し、ここで、該方法は、該患者に、本発明の組成物を投与する工程を包含する。

20

【0230】

本明細書中で使用する「ＳＹＫが媒介する疾患」とは、ＳＹＫ族キナーゼが一定の役割を果たすことが知られている任意の疾患または他の有害な状態を意味する。従って、本発明の他の実施態様は、ＳＹＫが一定の役割を果たすことが知られている１種またはそれ以上の疾患を治療するかその重症度を軽減することに関する。具体的には、本発明は、アレルギー障害（特に、喘息）から選択される疾患または病気を治療するかその重症度を軽減する方法に関する。

30

【0231】

他の実施態様によれば、本発明は、患者におけるＫＤＲが媒介する疾患または病気を治療するかその重症度を軽減する方法に関し、ここで、該方法は、該患者に、本発明の組成物を投与する工程を包含する。

【0232】

本明細書中で使用する「ＫＤＲが媒介する疾患」とは、ＫＤＲ族キナーゼが一定の役割を果たすことが知られている任意の疾患または他の有害な状態を意味する。従って、本発明の他の実施態様は、ＫＤＲが一定の役割を果たすことが知られている１種またはそれ以上の疾患を治療するかその重症度を軽減することに関する。具体的には、本発明は、癌（例えば、脳腫瘍、尿生殖路癌、リンパ系癌、胃癌、咽頭癌、肺癌、膵臓癌、乳癌、カポジ肉腫および白血病）；子宮内膜症、前立腺肥大症；血管系の病気（例えば、再狭窄およびアテローム性動脈硬化症）；自己免疫疾患（例えば、関節リウマチおよび乾癬；眼の病気（例えば、増殖性または血管新生網膜症および黄斑変性症）；および炎症疾患（例えば、接触性皮膚炎、喘息および遅延型過敏反応）から選択される疾患または病気を治療するかその重症度を軽減する方法に関する。

40

【0233】

他の実施態様によれば、本発明は、患者におけるＦＬＴ－３が媒介する疾患または病気を治療するかその重症度を軽減する方法に関し、ここで、該方法は、該患者に、本発明の組成物を投与する工程を包含する。

【0234】

50

本明細書中で使用する「FLT-3が媒介する疾患」とは、FLT-3族キナーゼが一定の役割を果たすことが知られている任意の疾患または他の有害な状態を意味する。このような病気には、造血障害（特に、急性骨髄性白血病（AML）、急性前骨髄球性白血病（APL）および急性リンパ性白血病（ALL）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0235】

他の実施態様によれば、本発明は、患者におけるFMSが媒介する疾患または病気を治療するかその重症度を軽減する方法に関し、ここで、該方法は、該患者に、本発明の組成物を投与する工程を包含する。

【0236】

本明細書中で使用する「FMSが媒介する疾患」とは、FMS族キナーゼが一定の役割を果たすことが知られている任意の疾患または他の有害な状態を意味する。このような病気には、癌（これには、卵巣癌、子宮内膜癌および乳癌が挙げられるが、これらに限定されない）、炎症障害および高血圧症が挙げられるが、これらに限定されない。

【0237】

他の実施態様によれば、本発明は、患者におけるc-KITが媒介する疾患または病気を治療するかその重症度を軽減する方法に関し、ここで、該方法は、該患者に、本発明の組成物を投与する工程を包含する。

【0238】

本明細書中で使用する「c-KITが媒介する疾患」とは、c-KIT族キナーゼが一定の役割を果たすことが知られている任意の疾患または他の有害な状態を意味する。このような病気には、AML、慢性骨髄性白血病（CML）、肥満細胞症、再生大細胞型リンパ腫、ALL、胃腸間質性腫瘍（GIST）、T細胞リンパ腫、腺様嚢胞癌、脈管腫、子宮内膜癌、小細胞肺癌、前立腺癌、卵巣癌、乳癌、甲状腺癌、悪性黒色腫および大腸癌が挙げられるが、これらに限定されない。

【0239】

他の実施態様によれば、本発明は、患者におけるAURが媒介する疾患または病気を治療するかその重症度を軽減する方法に関し、ここで、該方法は、該患者に、本発明の組成物を投与する工程を包含する。

【0240】

本明細書中で使用する「AURが媒介する疾患」または「AURが媒介する病気」とは、AUR族キナーゼが一定の役割を果たすことが知られている任意の疾患または他の有害な状態を意味する。このような病気には、アレルギー障害（特に、喘息）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0241】

他の実施態様によれば、本発明は、患者におけるTAK-1が媒介する疾患または病気を治療するかその重症度を軽減する方法に関し、ここで、該方法は、該患者に、本発明の組成物を投与する工程を包含する。

【0242】

本明細書中で使用する「TAK-1が媒介する疾患」とは、TAK-1族キナーゼが一定の役割を果たすことが知られている任意の疾患または他の有害な状態を意味する。「TAK-1が媒介する疾患」または「TAK-1が媒介する病気」との用語はまた、TAK-1阻害剤で治療することにより軽減される疾患または病気を意味する。このような病気には、自己免疫疾患、炎症疾患、増殖疾患および過剰増殖疾患、関節リウマチ、心不全、骨粗鬆症、肝臓癌、神経突起外殖、脂質形成および心筋細胞分化が挙げられるが、これらに限定されない。

【0243】

治療する特定の病気または疾患に依存して、本発明の組成物中には、その病気を治療するのに通常投与される追加治療薬もまた、存在し得る。本明細書中で使用するように、その病気を治療するのに通常投与される追加治療薬は、「治療する疾患または病気に適当で

10

20

30

40

50

ある」として、知られている。

#### 【0244】

例えば、増殖性疾患および癌を治療するために、化学療法薬または他の抗増殖薬が本発明の化合物と併用され得る。公知の化学療法薬の例には、G l e e v e c（登録商標）、アドリマイシン、デキサメタゾン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、フルオロウラシル、トポテカン、タキソール、インターフェロンおよび白金誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0245】

本発明の阻害剤がまた併用され得る薬剤の他の例には、アルツハイマー病の治療薬（例えば、A r i c e p t（登録商標）およびE x c e l o n（登録商標））；パーキンソン病の治療薬（例えば、L - D O P A / カルビドパ、エンタカポン、ロピンロール、プロミペキソール、プロモクリブチン、ベルゴリド、トリヘキシフェンジルおよびアマンダジン）；多発性硬化症（M S）の治療薬（例えば、 $\alpha$ -インターフェロン（例えば、A v o n e x（登録商標））およびR e b i f（登録商標））、C o p a x o n e（登録商標）およびミトキサントロン）；喘息の治療薬（例えば、アルブテロールおよびS i n g u l a i r（登録商標））；精神分裂病の治療薬（例えば、ジプレキサ、リスパダール、セロクエルおよびハロペリドール）；抗炎症薬（例えば、コルチコステロイド、T N F 遮断薬、I L - 1 R A、アザチオプリンおよびスルファサラジン）；免疫調節薬または免疫抑制薬（例えば、サイクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロン、コルチコステロイド、シクロホスファミド、アザチオプリンおよびスルファサラジン）；神経栄養因子（例えば、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、M A O 阻害剤、インターフェロン、抗痙攣薬、イオンチャンネル遮断薬、リルゾールおよび抗パーキンソン病薬）；循環器病の治療薬（例えば、 $\beta$ -遮断薬、A C E 阻害剤、利尿薬、硝酸塩、カルシウムチャンネル遮断薬およびスタチン）；肝臓病の治療薬（例えば、コルチコステロイド、コレステラミン、インターフェロンおよび抗ウイルス薬）；血液疾患の治療薬（例えば、コルチコステロイド、抗白血病薬および成長因子）；および免疫不全疾患の治療薬（ $\alpha$ -グロブリン）が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0246】

これらの追加薬剤は、複数投薬レジメンの一部として、この化合物を含有する組成物とは別々に投与され得る。あるいは、これらの薬剤は、単一剤形の一部として投与され得、単一組成物中にて、本発明の化合物と共に混合され得る。もし、複数投薬レジメンの一部として投与するなら、2種の活性剤は、同時、順次、または互いに一定時間以内（通常、互いに5時間以内）に、投入され得る。

#### 【0247】

担体物質と混ぜ合わされて単一剤形を生じ得る（上記追加治療薬を含有する組成物中での）この化合物と追加治療薬との両方の量は、治療するホストおよび特定の投与様式に依存して、変わる。好ましくは、本発明の組成物は、0.01 ~ 100 mg / 体重 1 kg / 日の間の投薬量の式 I の化合物が投与できるように、処方すべきである。

#### 【0248】

追加治療薬を含有する組成物では、その追加治療薬と本発明の化合物とは、相乗的に作用し得る。従って、このような組成物中での追加治療薬の量は、その治療薬だけを使用する単独療法で必要な量よりも少ない。このような組成物中では、0.01 ~ 100 mg / 体重 1 kg / 日の間の投薬量の追加治療薬が投与できる。

#### 【0249】

本発明の組成物中に存在する追加治療薬の量は、唯一の活性剤としてその治療薬を含有する組成物で通常投与される量以下である。好ましくは、現在開示された組成物中の追加治療薬の量は、唯一の活性剤としてその治療薬を含有する組成物中で存在する量の約 50 % ~ 100 % の範囲である。

#### 【0250】

本発明の化合物またはそれらの医薬組成物はまた、移植可能医療用具（例えば、補綴物

、人工弁、血管移植片、ステントおよびカテーテル）を被覆する組成物に取り込まれ得る。例えば、血管ステントは、再狭窄（傷害後に血管壁が再び狭くなること）を克服するのに使用されている。しかしながら、ステントまたは他の移植可能装置を使用している患者は、血餅の形成または血小板の活性化というリスクがある。これらの好ましくない影響は、その装置を、キナーゼ阻害剤を含有する薬学的に受容可能な組成物で予め被覆することにより、防止または軽減され得る。適当な被覆および被覆した移植可能装置の一般的な作製は、米国特許第6,099,562号；第5,886,026号；および第5,304,121号で記述されている。これらの被覆には、典型的には、生体適合性高分子材料（例えば、ヒドロゲル重合体、ポリメチルジシロキサン、ポリカプロラクトン、ポリエチレングリコール、ポリ乳酸、エチレン-酢酸ビニルおよびそれらの混合物）がある。これらの被覆は、必要に応じて、さらに、その組成物で制御した放出特性を与えるために、フルオロシリコーン、多糖類、ポリエチレングリコール、リン脂質またはそれらの組合せの適当なトップコートにより、覆われ得る。本発明の化合物で被覆される移植可能装置は、本発明の他の実施態様である。

10

#### 【0251】

本発明をさらに十分に理解するために、以下の実施例を示す。これらの実施例は、例示の目的だけのものであり、いずれの様式でも、本発明の範囲を限定するものとして解釈すべきではないことが理解できるはずである。

#### 【実施例】

#### 【0252】

20

##### （合成実施例）

本明細書中で使用する「 $R_t$ （分間）」との用語は、その化合物に関連したHPLC保持時間（分間）を意味する。特に明記しない限り、報告された保持時間を得るのに使用されるHPLC方法は、以下のとおりである：

カラム：YMC Pro C18 S-5 120 Åカラム、2.0 × 50 mm

勾配：10 ~ 90 % アセトニトリル + 水（0.1 % ギ酸）

流速：1.0 mL / 分

検出：225 nm。

#### 【0253】

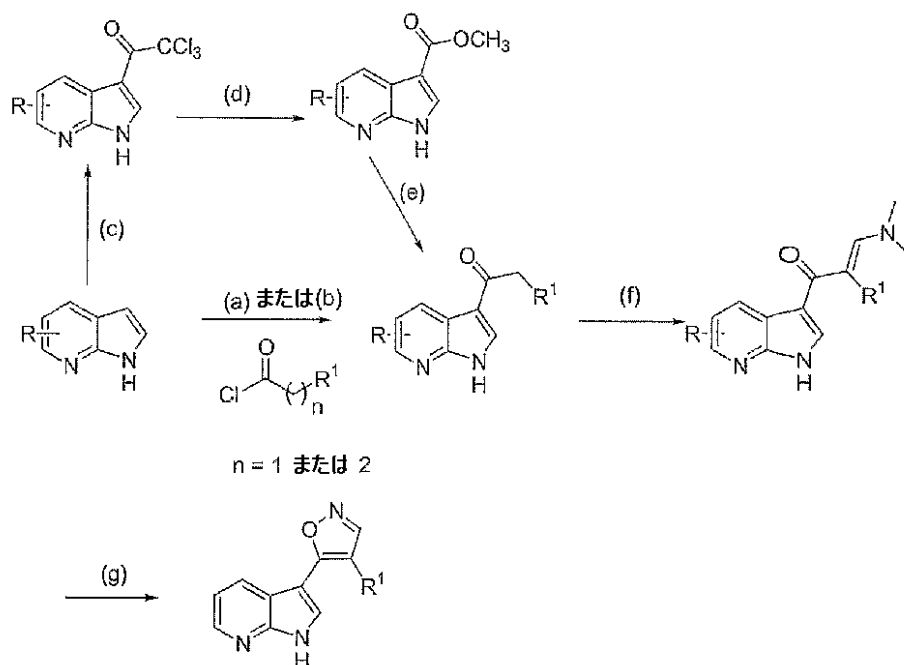
##### （アザインドールの調製）

30

一般方法A：

#### 【0254】

## 【化 7 8】



10

試薬および条件：(a)  $\text{AlCl}_3$ 、DCM；(b)  $\text{AlCl}_3$ 、 $\text{CS}_2$  50；(c) 塩化トリクロロアセチル、 $\text{AlCl}_3$ 、DCM；(d) メタノール、 $\text{Et}_3\text{N}$ ；(e) (i) LHMDs、アリール - 酢酸、THF、-78、1時間。(ii) 還流 (f) Brederick 試薬、THF；(g) . i . ヒドロキシルアミン塩酸塩、 $\text{NaHCO}_3$ 、THF 還流、ii .  $\text{TsOH}$ 、THF 還流。

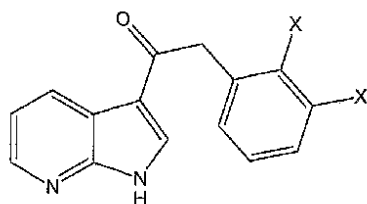
20

## 【0255】

(実施例 1)

## 【0256】

## 【化 7 9】



30

2 - (2, 3 - ジフルオロ - フェニル) - 1 - (1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) - エタノン：

方法 A：(X = F)

塩化メチレン中の 7 - アザインドール (1 g、8.5 mmol) および  $\text{AlCl}_3$  (1.2 g、9.0 mmol) に、0 で、塩化メチレン中にて、(2, 3 - ジフルオロフェニル) - 塩化アセチル [これは、塩化メチレン中にて、(2, 3 - ジフルオロ - フェニル) - 酢酸 (1.5 mg、8.72 mmol) を塩化オキサリル (0.90 mL) で処理することにより、調製した] を加えた。室温で 2 時間攪拌した後、その溶液を水に注ぎ、そして塩化メチレンで抽出し、乾燥し ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、そして濃縮して、300 mg (収率 13%) の表題化合物を得、これを、精製することなく、使用した。LCMS  $R_t$  = 3.00 分間、MH 273.1、M - 271.1。

40

## 【0257】

方法 B：(X = Cl)

二硫化炭素中の 7 - アザインドール (173 mg、1.46 mmol)、 $\text{AlCl}_3$  (1.34 g、11 mmol) に、50 で、 $\text{CS}_2$  中にて、(2, 3 - ジクロロ - フェニル)

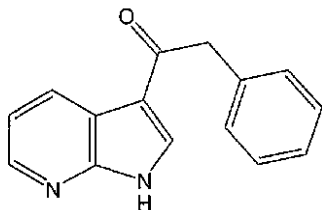
50



ル) - 塩化アセチル [これは、(2, 3 - ジクロロ - フェニル) - 酢酸 (300 mg、1.46 mmol) を塩化オキサリル (0.14 mL) で処理することにより、調製した] を滴下した。3時間加熱した後、その溶液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、乾燥し ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、そして濃縮して、303 mg (収率68%) の表題化合物を得、これを、精製することなく、使用した。LCMS:  $R_t = 3.88$  分間;  $m/e = 305.1$  ( $M + H$ )、303.1 ( $M - H$ )。

【0258】

【化80】



10

2 - フェニル - 1 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - エタノン  
方法Aの改良:

乾燥塩化メチレン (20 mL) 中の 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン (1.0 g、8.46 mmol) および  $\text{AlCl}_3$  (3.4 g、25.50 mmol) の混合物に、室温で、塩化フェニルアセチル (3.27 g、21.15 mmol) を加えた。次いで、その溶液を、室温 (RT) で、4時間撹拌した。その混合物を氷水に注ぎ、そして塩化メチレン (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。次いで、その残渣を  $\text{MeOH}$  (20 mL) に溶解し、そして室温で、2時間にわたって、6N  $\text{NaOH}$  (5 mL) で処理した。溶媒の殆どを蒸発させると、その残渣を 6N  $\text{HCl}$  で酸性化し、そして  $\text{EtOAc}$  で抽出した。合わせた有機層を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。その残渣をフラッシュカラムで精製して、所望生成物 (1.3 g、65%) を得た。MS (ES-) :  $m/e = 235.2$  ( $M - H$ ) ; LC / 方法A / 2.86分間。

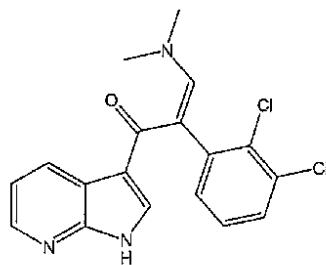
20

【0259】

(実施例2)

【0260】

【化81】



30

2 - (2, 3 - ジクロロ - フェニル) - 3 - ジメチルアミノ - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - プロペノン

40

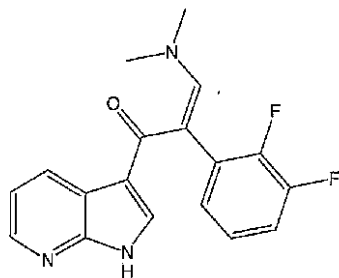
$\text{THF}$  (50 mL) 中の 2 - (2, 3 - ジクロロ - フェニル) - 1 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - エタノン (303 mg、0.991 mmol) に、Brederick 試薬 (952 mg、2.99 mmol) を加え、その溶液を、一晩にわたって、還流状態まで加熱した。濃縮すると、表題化合物が得られ、これを、精製することなく、使用した。LCMS:  $R_t = 2.64$  分間;  $m/e = 360.1$  ( $M + H$ )。

【0261】

(実施例3)

【0262】

## 【化 8 2】



2 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 3 - ジメチルアミノ - 1 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - プロペノン 10

THF ( 40 mL ) 中の 2 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - エタノン ( 125 mg、0.726 mmol ) に、Bredereck 試薬 ( 379 mg、2.18 mmol ) を加え、その溶液を、還流状態で、一晚加熱した。濃縮すると、表題化合物が得られ、これを、精製することなく、使用した。LCMS:  $R_t = 2.30$  分間;  $m/e$  328.2 (M+H)、326.2 (M-H)。

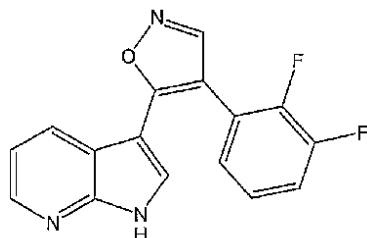
## 【 0 2 6 3 】

( 実施例 4 )

## 【 0 2 6 4 】

20

## 【化 8 3】



3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 1 ) 30

THF ( 100 mL ) 中の 2 - ( 2 , 3 - ジクロロ - フェニル ) - 3 - ジメチルアミノ - 1 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - プロペノン ( 358 mg、0.997 mmol ) に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 76 mg、1.0 mmol ) および  $\text{NaHCO}_3$  ( 84 mg、1.0 mmol ) を加え、その反応混合物を、4 時間還流した。その赤色溶液に、p - トルエンスルホン酸 ( 189 mg、0.99 mmol ) を加え、この溶液を、さらに 2 時間加熱した。その反応物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、乾燥し (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  )、そして濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー ( 塩化メチレン中の 0 ~ 6 % メタノール ) で精製すると、表題化合物 ( 157 mg、収率 48 % ) が得られた。

## 【 0 2 6 5 】

40

## 【数 1】

 $^1\text{H}$ 

NMR ( 500 MHz, DMSO- $d_6$  )  $\delta$  12.38 (1H, bs), 8.85 (1H, s), 8.34-8.32 (1H, d), 7.89-7.87 (1H, d), 7.76-7.75 (1H, d), 7.51-7.50 (1H, d,d), 7.36-7.33 (1H, m), 7.31-7.28 (1H, m) 7.18-7.15 (1H, m).

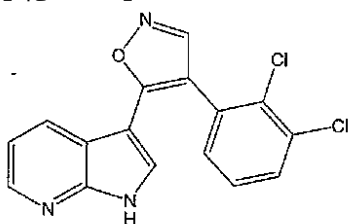
LC/MS:  $R_t = 3.64$  分間.;  $m/e$  298.1 (M+H), 296.1 (M-H).

( 実施例 5 )

50

【 0 2 6 6 】

【 化 8 4 】



3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 1 H - ピ  
ロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 2 ) 10

THF ( 7 5 m L ) 中の 2 - ( 2 , 3 - ジクロロ - フェニル ) - 3 - ジメチルアミノ -  
1 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - プロペノン ( 2 3 8 m g 、 0  
. 7 2 7 m m o l ) に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 5 6 m g 、 0 . 8 0 m m o l ) およ  
び  $\text{NaHCO}_3$  ( 6 7 m g 、 0 . 8 0 m m o l ) を加え、その反応混合物を、4 時間還流  
した。その赤色溶液に、p - トルエンスルホン酸 ( 1 5 2 m g 、 0 . 8 0 m m o l ) を加  
え、この溶液を、さらに 2 時間加熱した。その反応物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、  
ブラインで洗浄し、乾燥し (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ) 、そして濃縮した。フラッシュクロマトグラ  
フィー ( 塩化メチレン中の 0 ~ 6 % メタノール ) で精製すると、表題化合物 ( 7 7 m g 、  
収率 3 6 % ) が得られた。 20

【 0 2 6 7 】

【 数 2 】

 $^1\text{H}$ 

NMR ( 5 0 0 M H z ,  $\text{DMSO-d}_6$  )  $\delta$  12.32 ( 1 H , b s ) , 8.80 ( 1 H , s ) ,  
8.33-8.32 ( 1 H , d , d ) , 7.94-7.93 ( 1 H , d , d ) , 7.77-7.75  
( 1 H , d , d ) , 7.52-7.50 ( 1 H , d , d ) , 7.49-7.48 ( 1 H , d ) ,  
7.47-7.44 ( 1 H , m ) 7.19-7.16 ( 1 H , d , d ) .

LC/MS:  $R_t = 2.36$  分間 . ;  $m/e$  330.09 ( M + H ) , 328.05  
( M - H ) . 30

イソオキサゾール環を形成する種々の方法を適用した :

1 . ヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 5 当量 ) 、酢酸ナトリウム ( 6 当量 ) 、エタノール、  
還流。

【 0 2 6 8 】

2 . ( a ) ヒドロキシルアミン塩酸塩、 $\text{NaHCO}_3$ 、THF、還流 ; ( b ) p - トル  
エンスルホン酸、THF、還流。

【 0 2 6 9 】

3 . ヒドロキシルアミン塩酸塩、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、エタノール、還流。

【 0 2 7 0 】

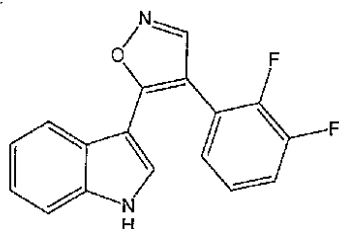
上記方法 ( 実施例 1 ~ 5 ) により、以下の実施例 6 ~ 2 1 を調製した。文献 ( H e t e  
r o c y c l e s 1 9 9 9 , 5 0 ( 2 ) , 1 0 6 5 ; T e t r a h e d r o n L e t  
t e r s 1 9 9 8 , 3 9 , 5 3 5 5 ) で記載された方法と類似の方法により、多数の出  
発 5 - 置換 7 - アザインドール誘導体を調製した。 40

【 0 2 7 1 】

( 実施例 6 )

【 0 2 7 2 】

## 【化 8 5】



3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 1 H -  
インドール ( 2 9 )

10

## 【 0 2 7 3 】

## 【数 3】

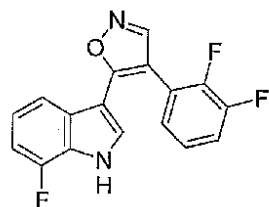
M+ 297.1; M- 295.2;  $R_t$  = 4.06 minutes;  $^1\text{H}$  NMR  
(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.80 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.60 (d, 1H),  
7.59 (d, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.29 (m,  
1H), 7.21 (t, 1H), 7.10 (t, 1H). LC/MS:  $R_t$  4.06  
分間.; m/e 297.1 (M+H), 295.2 (M-H).

## ( 実施例 7 )

20

## 【 0 2 7 4 】

## 【化 8 6】



3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 7 - フ  
ルオロ - 1 H - インドール ( 3 3 )

30

## 【 0 2 7 5 】

## 【数 4】

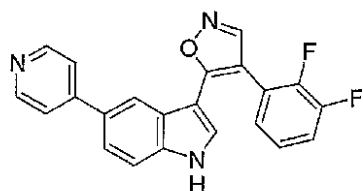
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.37 (1H, bs),  
8.85 (1H, s), 7.655-7.650 (1H, d), 7.51-7.50 (1H, q),  
7.39-7.37 (1H, d), 7.34-7.28 (2H, cm), 7.09-7.06 (2H,  
m). LC/MS:  $R_t$  4.24 分間.; m/z 315.06 (M+H), 313.17  
(M-H).

40

## ( 実施例 8 )

## 【 0 2 7 6 】

## 【化 8 7】



3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 5 - ピ 50

リジン - 4 - イル - 1 H - インドール ( 3 4 )

【 0 2 7 7 】

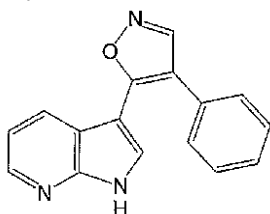
【 数 5 】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.13 (s, 1H),  
8.88 (s, 1H), 8.78 (d, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.01 (d, 2H),  
7.80 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.35 (m, 2H)  
LC/MS: Rt 2.3 分間 .; m/z 374.0 (M+H), 372.1 (M-H).

( 実施例 9 )

【 0 2 7 8 】

【 化 8 8 】



3 - [ 4 - フェニル - イソキサゾール - 5 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 3 5 )

2 - フェニル - 1 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - エタノン ( 200 mg、0.85 mmol ) の乾燥 THF ( 5 mL ) 溶液に、第三級ブトキシ - N , N , N ' , N ' - テトラメチル - メタンジアミン ( B r e d e r e c k 試薬 ) ( 440 mg、2.52 mmol ) を加えた。その溶液を、60 で、3時間加熱し、そして乾燥状態まで蒸発させた。得られた残渣をエタノール ( 5 mL ) に溶解した。次いで、このエタノール溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 300 mg、4.32 mmol ) および酢酸ナトリウム ( 420 mg、5.12 mmol ) を加えた。その混合物を、還流下にて、10時間加熱し、冷却し、そして NaHCO<sub>3</sub> 水溶液に注いだ。その粗生成物を濾過により集め、そして水で洗浄した。G i l s o n H P L Cで精製した後、粉末 ( 130 mg、0.50 mmol、59% ) として、純粋な生成物を得た。

【 0 2 7 9 】

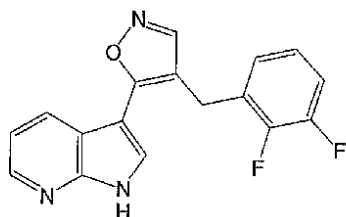
【 数 6 】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.34 (s, 1H),  
8.88 (s, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.75 (dd,  
1H), 7.50 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.11  
(dd, 1H). LC/MS: Rt 3.19 分間 .; m/e 262.2 (M+H),  
260.2 (M-H)

( 実施例 10 )

【 0 2 8 0 】

【 化 8 9 】



3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - ベンジル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 1 H -

10

20

30

40

50

ピロロ[2,3-b]ピリジン(36)

【0281】

【数7】

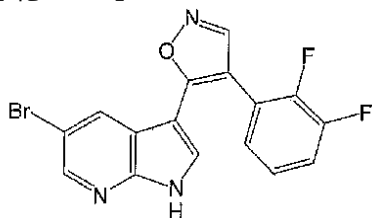
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.40 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.35 (m, 2H), 8.02 (d, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.06 (t, 1H), 4.14 (s, 2H). LC/MS: Rt 3.55 分間.; m/e 312.2 (M+H), 310.2 (M-H).

10

(実施例11)

【0282】

【化90】



5 - ブロモ - 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 37 ) 20

【0283】

【数8】

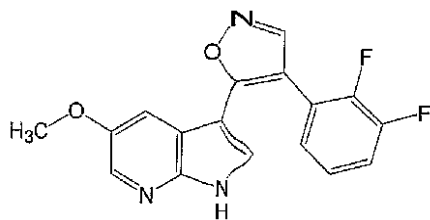
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.67 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.33 (m, 2H). LC/MS: Rt 4.00分間.; m/e 376 (M+H), 374 (M-H).

(実施例12)

30

【0284】

【化91】



3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 5 - メトキシ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 38 ) 40

0 で、塩化アルミニウム、塩化2,3-ジフルオロフェニルアセチルおよび5-メトキシ-7-アザインドールのフリーデル・クラフツ反応を実行した。残りの手順は、実施例2～5で記述したように、実行した。

【0285】

## 【数 9】

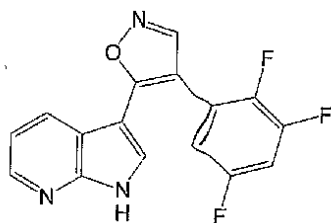
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.31 (s, 1H),  
8.85 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.51 (m, 1H),  
7.32 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 3.69 (s, 3H). LC/MS:  $R_t$   
3.5 分間.;  $m/e$  328 (M+H), 326.1 (M-H).

(実施例 13)

【0286】

【化 92】

10



3 - [ 4 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] -  
1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 39 )

【0287】

20

【数 10】

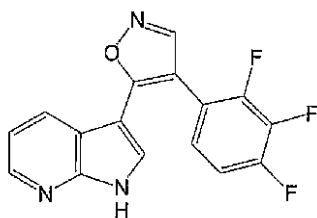
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, アセトン- $d_6$ )  $\delta$ : 8.69 (d,  $J$  =  
1.2 Hz, 1H), 8.44 (dd,  $J$  = 4.8, 1.2 Hz, 1H) 8.24 (dd,  $J$  =  
8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H) 7.33 (m, 2H), 7.24 (m,  
1H). LC/MS:  $R_t$  3.5 分間.;  $m/e$  328 (M+H),  
326.1 (M-H).

30

(実施例 14)

【0288】

【化 93】



40

3 - [ 4 - ( 2 , 3 , 4 - トリフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] -  
1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 40 )

【0289】

## 【数 1 1】

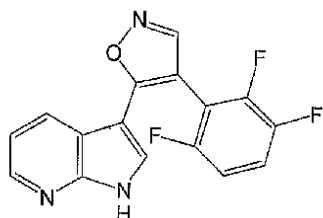
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, アセトン- $d_6$ )  $\delta$ : 8.63 (d, J = 1.0 Hz, 1H) 8.36 (m, 1H), 8.10 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H) 7.83 (s, 1H) 7.40 (m, 1H), 7.29 (m, 1H) 7.20 (m, 1H). LC/MS: Rt 3.4 分間 .; m/e 316 (M+H), 314.1 (M-H).

## ( 実施例 1 5 )

## 【 0 2 9 0 】

10

## 【化 9 4】



3 - [ 4 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 4 1 )

20

## 【 0 2 9 1 】

## 【数 1 2】

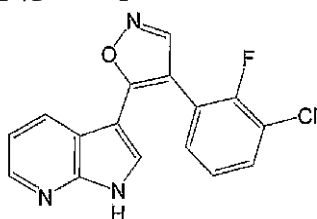
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.45 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.65 (ddd, 1H), 7.32 (dddd, 1H), 7.21 (dd, 1H). LC/MS: Rt 3.38 分間 .; m/e 316 (M+H), 314.1 (M-H).

## ( 実施例 1 6 )

## 【 0 2 9 2 】

30

## 【化 9 5】



3 - [ 4 - ( 3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 4 2 )

40

## 【 0 2 9 3 】

## 【数 1 3】

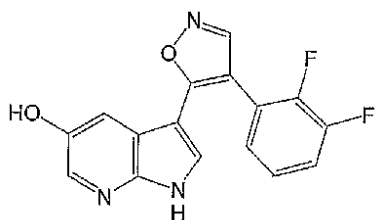
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.38 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.16 (dd, 1H). LC/MS: Rt 3.37 分間 .; m/e 314 (M+H), 312 (M-H).

## ( 実施例 1 7 )

## 【 0 2 9 4 】



## 【化 9 6】



3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 1 H -  
ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - オール ( 4 3 )

10

塩化アルミニウム、2,3-ジフルオロフェニル塩化アセチルおよび5-メトキシ-7-アザインドールの室温でのフリーデル・クラフツ反応により、この5-ヒドロキシ誘導体を得た。残りの手順は、実施例2~5で記述したように実行して、表題生成物を得た。

## 【 0 2 9 5 】

## 【数 1 4】

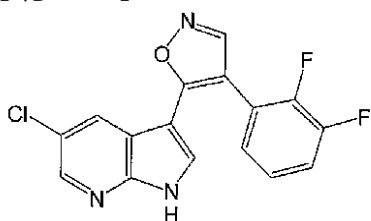
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.11 (s, 1H),  
9.40 (br, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.60 (d,  
1H), 7.49 (m, 1H), 7.30 (m, 3H). LC/MS:  $R_t$  2.98 分間 . ;  
 $m/e$  314 (M+H), 312.1 (M-H).

20

## ( 実施例 1 8 )

## 【 0 2 9 6 】

## 【化 9 7】



30

3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 5 - ク  
ロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 4 4 )

## 【 0 2 9 7 】

## 【数 1 5】

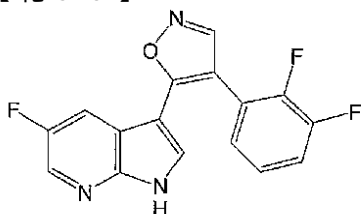
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.67 (1H, s),  
8.88 (1H, s), 8.35 (1H, d), 7.89 (1H, s), 7.79 (1H,  
d), 7.54 (1H, m), 7.37-7.28 (m, 2H).  
LC/MS:  $R_t$  4.00 分間 . ;  $m/e$  331.9 (M+H), 330 (M-H).

40

## ( 実施例 1 9 )

## 【 0 2 9 8 】

## 【化 9 8】



3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 5 - フ

50

ルオロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 4 5 )

【 0 2 9 9 】

【 数 1 6 】

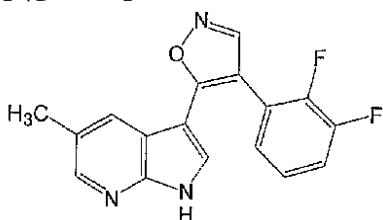
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.59 (1H, s); 8.87 (1H, s); 8.34 (1H, s); 7.87, (1H, d); 7.61-7.59 (1H, m); 7.54-7.45 (1H, m); 7.39-7.1, (2H, m); 2.43 (3H, s). LC/MS: Rt 3.69 分間 .; m/e 316.2 (M+H), 314.1 (M-H).

10

( 実施例 2 0 )

【 0 3 0 0 】

【 化 9 9 】



20

3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 5 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 4 6 ) 。

【 0 3 0 1 】

【 数 1 7 】

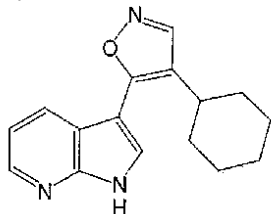
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.24 (1H, bs), 8.83 (1H, s), 8.184-8.180 (1H, d), 7.68-7.67 (2H, m), 7.52-7.51 (1H, cm), 7.35-7.29 (2H, cm), 2.38 (3H, s). LC/MS: Rt 3.6 分間 ; m/e 312.0 (M+H), 310.1 (M-H).

30

( 実施例 2 1 )

【 0 3 0 2 】

【 化 1 0 0 】



40

3 - ( 4 - シクロヘキシル - イソキサゾール - 5 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 4 7 )

【 0 3 0 3 】

【 数 1 8 】

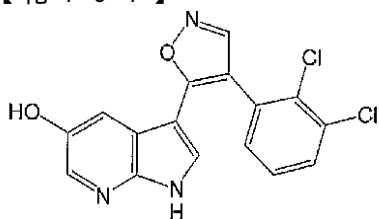
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.38 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.36 (dd, 1H), 8.28 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 2.81 (m, 1H), 1.90-1.72 (錯体, 5H), 1.50-1.24 (錯体, 5H). LC/MS: Rt 3.49 分間 .; m/e 268.2 (M+H), 266.25 (M-H).

50

(実施例 22)

【0304】

【化101】



3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 1 H - ピ  
ロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - オール ( 48 ) 10

【0305】

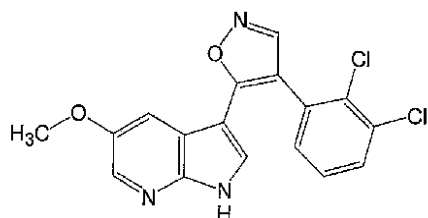
【数19】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.01 (s, 1H),  
9.41 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.94 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H),  
7.75 (dd,  $J$  = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.49 (dd,  $J$  = 1.5, 7.5  
Hz, 1H), 7.45 (dd,  $J$  = 8.0, 7.5 Hz, 1H), 7.39 (d,  $J$  =  
2.5 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H). LC/MS:  $R_t$  3.3 分間 . ; 345.9  
( $M+H$ ), 344 ( $M-H$ ). 20

(実施例 23)

【0306】

【化102】



3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 5 - メト  
キシ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 49 ) 30

【0307】

【数20】

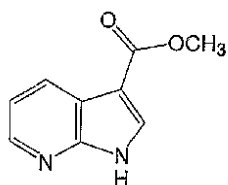
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.24 (s, 1H),  
8.80 (s, 1H), 8.05 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 7.75 (dd,  $J$  =  
1.5, 8.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (dd,  $J$  = 1.5, 7.5  
Hz, 1H), 7.44 (dd,  $J$  = 8.0, 7.5 Hz, 1H), 7.17 (d,  $J$  =  
2.5 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H). LC/MS:  $R_t$  3.9 分間 . ;  $m/e$   
359.9 ( $M+H$ ), 358 ( $M-H$ ). 40

( 3 - ( 4 - ピリジン - 2 - イル - イソキサゾール - 5 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 ,  
3 - b ] ピリジンの調製、実施例 24 ( 50 ) )

(実施例 24)

【0308】

## 【化 1 0 3】



## 工程 A :

1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボン酸メチルエステル

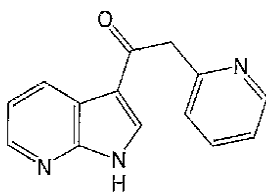
方法 G で記述した手順を使用して、2, 2, 2 - トリクロロ - 1 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - エタノンを使用して、このトリクロロケトン ( 350 mg、1.33 mmol ) の MeOH ( 10 mL ) 溶液に、室温で、トリエチルアミン ( 2 mL ) を加えた。得られた溶液を、室温で、2 時攪拌した。真空下にて溶媒を蒸発させ、その残渣を水で洗浄し、そして粗生成物を、直接使用するために、ポンプで乾燥した ( 200 mg、1.13 mmol、85% )。MS ( ES+ ) : m / e = 177.1 ( M + H ) ; LC : 2.2 分間。

## 【 0 3 0 9 】

( 実施例 2 5 )

## 【 0 3 1 0 】

## 【化 1 0 4】



## 工程 B :

2 - ピリジン - 2 - イル - 1 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - エタノン

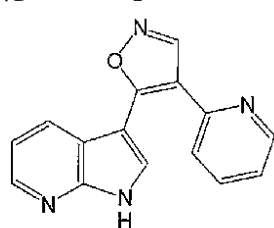
1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボン酸メチルエステル ( 200 mg、1.13 mmol ) および 2 - ピリジニル - 酢酸塩酸塩 ( 440 mg、2.53 mmol ) の無水 THF ( 10 mL ) 溶液に、-78 で、LiHMDS ( THF 中で 1.0 M、10 mL、10.0 mmol ) を加えた。この溶液を、-78 で、30 分間攪拌し、そして室温まで温めた。室温でさらに 30 分間攪拌した後、その反応混合物を、還流下にて、14 時間加熱した。次いで、溶媒を蒸発させ、その残渣を酢酸エチル ( 50 mL ) に吸収し、そして NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄した。有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。その残渣を、次の反応に直接使用した。

## 【 0 3 1 1 】

( 実施例 2 6 )

## 【 0 3 1 2 】

## 【化 1 0 5】



3 - ( 4 - ピリジン - 2 - イル - イソキサゾール - 5 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 50 )

10

20

30

40

50

記述したイソキサゾール形成手順を使用して、上で得た残渣を 3 - ( 4 - ピリジン - 2 - イル - イソキサゾール - 5 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 3 1 m g 、 0 . 1 2 m m o l ) に変換した。

【 0 3 1 3 】

【 数 2 1 】

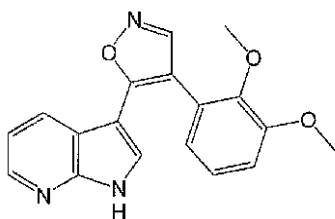
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.49 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.25 (dd, 1H), 7.93 (dt, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.41 (ddd, 1H), 7.26 (dd, 1H)

10

( 実施例 2 7 )

【 0 3 1 4 】

【 化 1 0 6 】



20

実施例 2 4 で記述した手順により、3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジメトキシ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 5 1 ) を調製した。

【 0 3 1 5 】

【 数 2 2 】

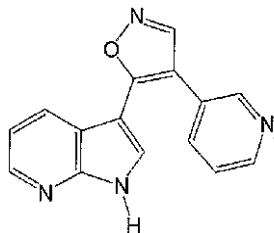
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.22 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.30 (dd, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.13 (m, 3H), 6.90 (dd, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.58 (s, 3H). LC/MS: Rt 3.14 分間 ; m/e 322.2 (M+H), 320.2 (M-H)

30

( 実施例 2 8 )

【 0 3 1 6 】

【 化 1 0 7 】



40

実施例 2 4 で記述した手順により、3 - ( 4 - ピリジン - 3 - イル - イソキサゾール - 5 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 5 2 ) を調製した。

【 0 3 1 7 】

## 【数 2 3】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.40 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.57 (dd, 1H), 8.33 (dd, 1H), 7.90 (dt, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.14 (dd, 1H). LC/MS: Rt 1.55 分間 ; m/e 263.2 (M+H), 261.2 (M-H).

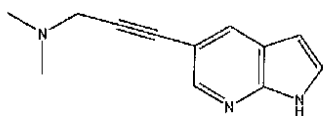
( ( 3 - 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } - プロパ - 2 - イニル ) - ジメチル - アミン、実施例 30 ( 53 ) の調製 ) 10

工程 A :

( 実施例 29 )

## 【 0 3 1 8 】

## 【 化 1 0 8 】



ジメチル - [ 3 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ) - プロパ - 2 - イニル ] - アミン : 20

ネジ蓋チューブに、CuI ( 8 . 1 m g 、 0 . 0 4 2 5 m m o l e s )、PdCl<sub>2</sub> ( PPh<sub>3</sub> )<sub>2</sub> ( 1 8 m g 、 0 . 0 2 5 6 m m o l e s ) および 5 - プロモ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン 2 0 7 m g ( 0 . 8 4 8 3 m m o l e s ) を加えた。その乾燥固形物を乾燥 DMF ( 1 m l ) で希釈し、その溶液に、10 分間にわたって、N<sub>2</sub> 流を泡立たせ、次いで、ジメチル - プロパ - 2 - イニル - アミン 1 8 2 . 6  $\mu$  l ( 1 . 7 m m o l e s ) を加え、その反応物を、封管中にて、室温で、一晚攪拌した。この反応物を DCM ( 1 0 m l ) で希釈し、そして飽和塩化アンモニウム溶液で洗浄した。有機層を分離し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで濃縮して、1 8 9 m g の粗製物質を得た。MS により、2 0 0 . 0 5 の M + イオンが明らかとなり、これにより、上記構造を確認した。その粗製物質を次の工程に運んだ。 30

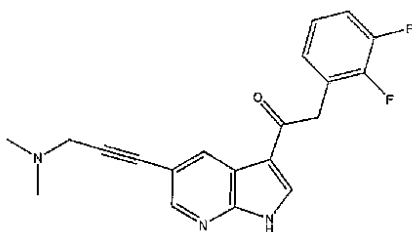
## 【 0 3 1 9 】

工程 B :

( 実施例 30 )

## 【 0 3 2 0 】

## 【 化 1 0 9 】



40

2 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - I - [ 5 - ( 3 - ジメチルアミノ - プロパ - 1 - イニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] - エタノン :

粗ジメチル - [ 3 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ) - プロパ - 2 - イニル ] - アミン 1 8 9 m g を、DCM ( 5 m l ) 中にて、AlCl<sub>3</sub> ( 4 当量 ) と共に、30 分間攪拌した。( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 塩化アセチル 2 当量を加え、その反応物を、封管中にて、一晚攪拌した。LC/MS により、この反応が完結したことが明らかとなり、そして標準的な条件下にて、ワークアップした。順相カラムクロマト 50

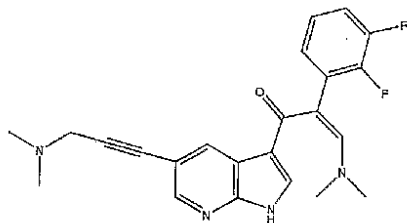
グラフィーにより、2工程にわたる33%の収率で、101mgの2-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-1-[5-(3-ジメチルアミノ-プロパ-1-イニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-エタノンが得られた。1.83分間のLC/MS保持時間。 $M^+$  354.17、 $M^-$  352.1

工程C:

(実施例31)

【0321】

【化110】



10

2-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-3-ジメチルアミノ-1-[5-(3-ジメチルアミノ-プロパ-1-イニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-プロパノン:

先に記述した手順。粗製物質を次の工程に運んだ。LC/MS保持時間 1.99分間。 $M^+$  409.18。

20

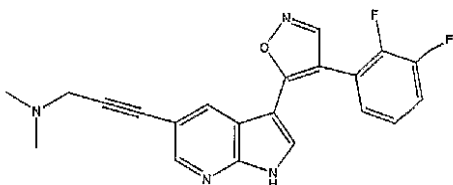
【0322】

工程D:

(実施例32)

【0323】

【化111】



30

(3-{3-[4-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-イソキサゾール-5-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}-プロパ-2-イニル)-ジメチル-アミン(53)

先に記述した手順。逆相カラムクロマトグラフィーで精製すると、20mg(2工程にわたる収率18.7%)。

【0324】

【数24】

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$ : 12.7 (s, 1H), 10.2 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.1 (m, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 4.4 (s, 2H) ppm; MS (FIA) 379.35 (M+H); HPLC 2.16分間 LC/MS:  $R_t$  2.16分間.; m/e 379.35 (M+H), 377.3 (M-H).

40

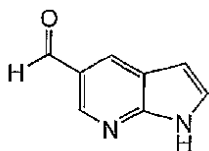
({3-[4-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-イソキサゾール-5-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルメチル}-ジメチル-アミン、実施例35(54)の調製)

(実施例33)

【0325】

50

## 【化 1 1 2】



工程 A : 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルバルデヒド

THF ( 200 mL ) 中の 5 - ブロモ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 1 . 5 g、7 . 61 mmol ) に、 - 78 で、窒素下にて、n - ブチルリチウム ( ヘキサン中で 2 . 5 M、15 . 2 mmol、6 . 1 mL ) を加え、その反応溶液を、オーバーヘッド  
モータで撹拌した。1 時間後、得られた橙色ゲルをギ酸メチル ( 4 . 56 g、76 mmol ) でクエンチし、この反応溶液を 23 までゆっくりと温めた。この溶液を水に注ぎ、  
酢酸エチルで抽出し、乾燥して ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、黄色固形物として、1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルバルデヒド ( 0 . 68 g、収率 61 % ) を得た。

10

## 【 0 3 2 6 】

## 【数 2 5】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) δ: 12.17 (1H, bs),

10.09 (1H, s), 8.77-8.76 (1H, d), 8.49-8.48 (1H, d),

7.65-7.64 (1H, d), 6.68-6.67 (1H, d). LC/MS: Rt

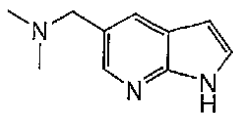
20

2.18 分間 ; m/e 146.9 (M+H), 144.9 (M-H).

( 実施例 3 4 )

## 【 0 3 2 7 】

## 【化 1 1 3】



工程 B : ジメチル - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イルメチル ) - アミ  
ン

30

メタノール ( 10 mL ) 中の 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルバルデヒド ( 114 mg、0 . 78 mmol ) に、ジメチルアミン塩酸塩 ( 127 mg、1 . 56 mmol )、NaOH ( 31 . 2 mg、0 . 78 mmol )、シアノホウ水素化ナトリウム ( 49 mg、0 . 78 mmol ) を加え、その溶液を、窒素下にて、12 時間撹拌した。水 ( 50 mL ) に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、乾燥して ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、ジメチル - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イルメチル ) - アミン ( 44 mg、収率 33 % ) を得、これを、精製することなく、使用した。MS : m / e 176 . 1 ( M + H )。

## 【 0 3 2 8 】

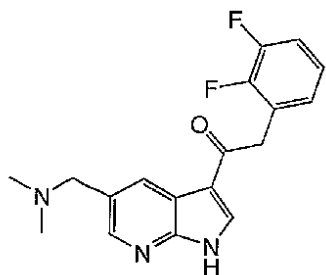
40

( 実施例 3 5 )

## 【 0 3 2 9 】



## 【化 1 1 4】



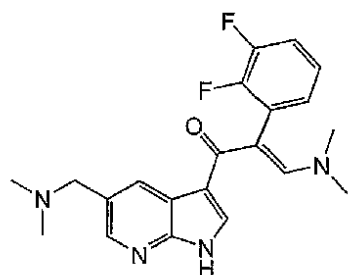
工程 C : 2 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 - ( 5 - ジメチルアミノメチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - エタノン 10

塩化メチレン ( 1 0 m L ) 中のジメチル - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イルメチル ) - アミン ( 4 4 m g 、 0 . 2 5 m m o l ) および  $AlCl_3$  ( 1 6 7 m g 、 1 . 2 5 m m o l ) を、 0 . 5 時間撹拌した。この混合物に、 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 塩化アセチル ( 9 6 m g 、 0 . 5 0 m m o l ) を加え、その反応溶液を、 4 時間撹拌した。メタノール ( 2 0 m L ) および水 ( 2 0 m L ) でクエンチし、そして酢酸エチルで抽出し、乾燥した (  $Na_2SO_4$  ) 。フラッシュクロマトグラフィー ( 塩化メチレン / メタノール ) にかけて、 2 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 - ( 5 - ジメチルアミノメチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - エタノン ( 2 0 m g 、 収率 2 4 % ) が得られた。LCMS  $t_r = 1.64$  分間、 $m/z$   $MH^+ 330.1$ 、 $M - 328.2$  20

( 実施例 3 6 )

## 【 0 3 3 0 】

## 【化 1 1 5】



30

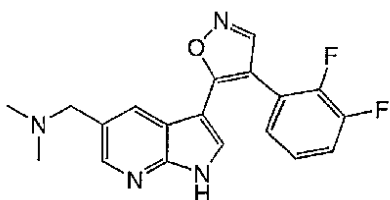
工程 D : 2 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 3 - ジメチルアミノ - 1 - ( 5 - ジメチルアミノメチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) プロペノン

THF ( 5 m L ) 中の 2 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 - ( 5 - ジメチルアミノメチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - エタノン ( 2 0 m g 、 0 . 0 6 1 m m o l ) に、Bredereck 試薬 ( 5 3 m g 、 0 . 3 1 m m o l ) を加え、その反応物を、封管中にて、一晚で、 8 0 °C まで加熱した。低真空下にて濃縮すると、赤色油状物として、表題化合物が得られ、これを、得られたまま使用した。LC/MS :  $R_t 1.60$  分間 ;  $m/e 385.2$  (  $M+H$  ) 、  $358.2$  (  $-27$  ) 、  $356.3$  (  $M-H$  ) 40

( 実施例 3 7 )

## 【 0 3 3 1 】

## 【化 1 1 6】



50

工程 E : { 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イルメチル } - ジメチル - アミン ( 5 4 )

エタノール ( 5 m L ) 中の 2 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 3 - ジメチルアミノ - 1 - ( 5 - ジメチルアミノメチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) プロペノン ( 2 3 m g 、 0 . 6 1 m m o l ) に、酢酸ナトリウム ( 3 0 m g 、 0 . 3 7 m m o l ) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 2 1 m g 、 0 . 3 0 m m o l ) を加え、その混合物を、封管中にて、8 0 まで加熱した。1 4 時間後、溶液を冷却し、酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、乾燥した (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ) 。濃縮すると、琥珀色油状物が得られた。分取逆相クロマトグラフィーにより、4 . 5 m g ( 収率 2 1 % ) が得られた。

10

【 0 3 3 2 】

【 数 2 6 】

$^1\text{H}$  NMR ( 500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$  )  $\delta$ : 12.60 ( 1H, bs ), 9.65 ( 1H, vbs (TFA) ), 8.80 ( 1H, s ), 8.422-8.419 ( 1H, d ), 8.382 -8.361 ( 1H, d ), 7.778-7.771 ( 1H, d ), 7.54-7.49 ( 1H, cm ), 7.38-7.28 ( 2H, cm ), 4.46-4.44 ( 2H, d ), 2.76-2.71 ( 6H, d ). LC/MS: Rt 1.98 分間 ; m/e 355.2 (M+H), 353.31 (M-H) .

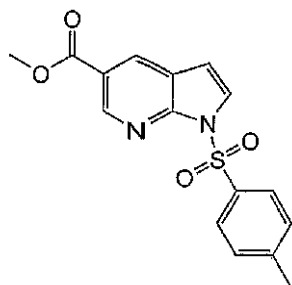
20

( { 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } - メタノール、実施例 4 1 ( 5 5 ) の調製 )

( 実施例 3 8 )

【 0 3 3 3 】

【 化 1 1 7 】



30

工程 A :

1 - ( トルエン - 4 - スルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル

$\text{N}_2$  パージ下にて、5 - ブロモ - 1 - ( トルエン - 4 - スルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 1 . 0 g 、 2 . 8 m m o l ) 、  $\text{Et}_3\text{N}$  ( 0 . 7 5 m L 、 5 . 4 m m o l ) 、  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  ( 6 4 m g 、 0 . 2 8 m m o l ) 、  $\text{Ph}_3\text{P}$  ( 0 . 4 5 g 、 1 . 7 m m o l ) および  $\text{MeOH}$  ( 5 . 0 m L 、 1 2 0 m m o l ) を  $\text{DMF}$  ( 2 0 m L ) 中に装填した。その容器を  $\text{CO}$  で 5 分間パージし、そして  $\text{CO}$  バルーンと共に、冷却器管を固定した。その反応物を、6 時間にわたって、1 0 0 まで加熱し、そして  $\text{TL C}$  (  $r_f$  5 - ブロモ - 1 - ( トルエン - 4 - スルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン  $e = 0 . 7 2$  、  $r_f$  1 - ( トルエン - 4 - スルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル = 0 . 4 3 、  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ) でモニターした。6 時間後、この反応物を加熱から除き、水 1 0 0 m L で希釈し、そして  $\text{EtOAc}$  ( 1 0 0 m L ) で抽出した。相分離し、そして有機物を、追加の水 (  $2 \times 1 0 0$  m L ) およびブライン (  $1 \times 1 0 0$  m L ) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、そして真空乾燥した。得られた黄色粉末を、全ての物質が回収されるまで、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  と共に、

40

50

シリカゲルの短プラグで精製した。収量 0.94 g、白色粉末。

【0334】

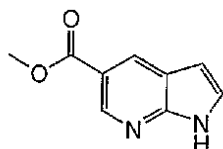
【数27】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.1 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.1 (d, 2H), 7.8 (d, 1H), 7.3 (d, 2H), 6.8 (d, 1H), 3.9 (s, 3H), 2.4 (s, 3H).

(実施例39)

【0335】

【化118】



工程B: 1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (5.4 g、16 mmol) の MeOH (100 mL) 懸濁液を、MeOH 中の NaOMe (20 mL、25 重量%、過剰) と共に、65 で、1 時間加熱した。得られた物質を MeOH から濃縮し、 $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL) で希釈し、そして pH を 1N HCl で 6 に調節した。その水溶液を EtOAc (100 mL) で分配し、有機抽出物を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、そして真空乾燥した。その残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (99:1 の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : MeOH ~ 92:8 の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : MeOH の溶離) で精製した。収量 1.8 g、ベージュ色粉末。

【0336】

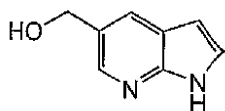
【数28】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.7 (bs, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 7.4 (t, 1H), 6.6 (t, 1H), 4.0 (s, 3H).

(実施例40)

【0337】

【化119】



工程C: (1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-メタノール

THF 中の 1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (75 mg、0.394 mmol) に、0 で、水素化リチウムアルミニウム (45 mg、1.18 mmol) を加え、その反応混合物を、外界温度までゆっくりと温めた。この反応物を 12 時間還流し、冷却し、そして水でクエンチした。酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、乾燥して ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-メタノール (57 mg、収率 98%) を得た。

【0338】

## 【数 2 9】

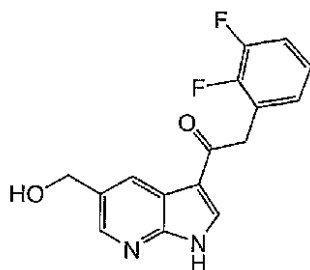
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.50 (1H, bs),  
8.166-8.163 (1H, d), 7.862-7.860 (1H, d), 7.43-7.42  
(1H, d), 6.41-6.40 (1H, d). 5.10-5.08 (1H, t),  
4.58-4.57 (2H, d). FIA MS,  $m/z$   $MH^+$  149.1.

( 実施例 4 1 )

## 【 0 3 3 9 】

## 【 化 1 2 0 】

10



工程 D :

2 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 - ( 5 - ヒドロキシメチル - 1 H - ピロロ 20  
[ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - エタノン

塩化メチレン ( 5 mL ) 中の ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ) - メ  
タノール ( 57 mg、0.39 mmol ) および  $\text{AlCl}_3$  ( 160 mg、1.15 mm  
ol ) を 0.5 時間撹拌した。この混合物に 2 , 3 - ( ジフルオロ - フェニル ) - 塩化ア  
セチル ( 219 mg、1.15 mmol ) を加え、その反応溶液を 14 時間撹拌した。メ  
タノール ( 10 mL ) および水 ( 10 mL ) をクエンチし、そして酢酸エチルで抽出し、  
乾燥した (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  )。これにより、( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 酢酸 3 -  
[ ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジ  
ン - 5 - イル ( LCMS  $t_r$  = 4.04 分間、 $m/z$   $MH^+$  457.0  $M$  - 45  
5.1 ) が得られ、これを、メタノール ( 5 mL ) に吸収させ、1 N  $\text{NaOH}$  ( 1 mL 30  
) で処理し、そして 3 時間撹拌した。酢酸エチルで希釈し、そして 10 %  $\text{NaHSO}_4$  で  
pH を 7 に調節した。濃縮すると、灰白色固形物 ( 93 mg、収率 80 % ) として、表題  
化合物が得られた。

## 【 0 3 4 0 】

## 【 数 3 0 】

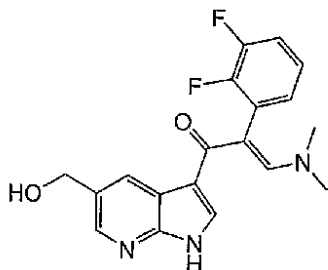
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.51 (1H, bs),  
8.63 (1H, s), 8.41-8.40 (1H, d), 8.29 -8.28 (1H, d),  
7.34530 (1H, m), 7.20- 7.15 (2H, cm), 5.23-5.20 (1H, q)  
4.60-4.53 (2H, d), 4.39-4.38 (2H, s). LC/MS:  $R_t$   
2.55 分間 ;  $m/e$  303.1 ( $M+H$ ), 301.2 ( $M-H$ ).

40

( 実施例 4 2 )

## 【 0 3 4 1 】

## 【化 1 2 1】



10

## 工程 E :

2 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 3 - ジメチルアミノ - 1 - ( 5 - ヒドロキシメチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - プロペノン

THF ( 15 mL ) 中の 2 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 - ( 5 - ヒドロキシメチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - エタノン ( 93 mg、0.31 mmol ) に、Bredereck 試薬 ( 500  $\mu$  L、2.4 mmol ) を加え、その反応物を、一晩にわたって、80 °C まで加熱した。低真空下にて濃縮すると、赤色油状物として、表題化合物が得られ、これを、得られたまま使用した。LC / MS : Rt 2.72 分間 ; m / e 359.1 ( M + H )、356.2 ( M - H )。

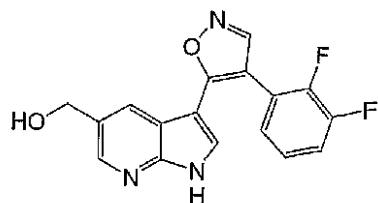
20

## 【 0 3 4 2 】

( 実施例 4 3 )

## 【 0 3 4 3 】

## 【化 1 2 2】



30

## 工程 F :

{ 3 - 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } - メタノール ( 55 )

テトラヒドロフラン ( 20 mL ) 中の 2 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 3 - ジメチルアミノ - 1 - ( 5 - ヒドロキシメチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - プロペノン ( 110 mg、0.31 mmol ) に、炭酸水素ナトリウム ( 39 mg、0.46 mmol ) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 32 mg、0.46 mmol ) を加え、その混合物を 80 °C まで加熱した。5 時間後、p - トルエンスルホン酸 ( 触媒量 ) を加え、その反応混合物を、さらに 14 時間加熱した。その溶液冷却し、酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、乾燥した ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )。濃縮すると、琥珀色油状物が得られた。分取逆相クロマトグラフィーにより、{ 3 - [ 4 - ( 2 - フルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } - メタノール ( 3.0 mg、収率 3 % ) が得られた。

40

## 【 0 3 4 4 】

## 【数 3 1】

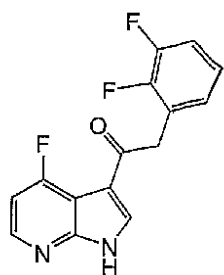
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.30 (1H, bs),  
 8.40 (1H, s), 8.295-8.292 (1H, d), 7.95 (1H, s),  
 7.685-7.680 (1H, d), 7.54-7.49 (1H, cm), 7.38- 7.16  
 (2H, cm), 7.06 (1H, t), 4.57 (2H, s). LC/MS: Rt  
 2.81分間 ; m/e 328.1 (M+H), 326.2 (M-H).

( { 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 1  
 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル } - ジメチル - アミン、実施例 4 4 ( 5 6 10  
 ) の調製 )

( 実施例 4 4 )

## 【 0 3 4 5 】

## 【 化 1 2 3 】



20

2 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 - ( 4 - フルオロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3  
 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - エタノン

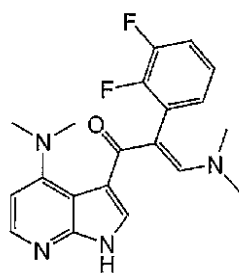
塩化メチレン ( 3 0 m L ) 中の 4 - フルオロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 2 3 0 m g 、 1 . 6 9 m m o l ) ( O r g . L e t t . 2 0 0 3 , 5 ( 2 6 ) , 5 0 2 3 ) および  $\text{AlCl}_3$  ( 6 7 8 、 5 . 1 m m o l ) を 0 . 5 時間 攪拌 した。この混合物に、  
 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 塩化アセチル ( 6 4 4 m g 、 3 . 3 8 m m o l ) を加  
 え、その反応溶液を 1 4 時間 攪拌 したメタノール ( 5 0 m L ) および水 ( 5 0 m L ) でク  
 エンチし、酢酸エチルで抽出し、乾燥した (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  )。フラッシュクロマトグラフ 30  
 ィー ( 塩化メチレン / メタノール ) にかけて、2 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル )  
 - 1 - ( 4 - フルオロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - エタノン ( 4 4 8 m g 、 収率 9 1 % ) が得られた。LC / MS : Rt 3 . 1 6 分間 ; m / e 2 8 7 . 1 ( M + H ) 、 2 8 5 . 2 ( M - H ) 。

## 【 0 3 4 6 】

( 実施例 4 5 )

## 【 0 3 4 7 】

## 【 化 1 2 4 】



40

2 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 3 - ジメチルアミノ - 1 - ( 4 - ジメチルア  
 ミノ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - プロペノン

THF ( 5 0 m L ) 中の 2 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 - ( 4 - フルオロ 50

- 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - エタノン ( 4 2 8 m g 、 1 . 1 5 m m o l ) に、B r e d e r e c k 試薬 ( 1 . 6 m L 、 7 . 7 m m o l ) を加え、その反応物を、一晚にわたって、8 0 まで加熱した。減圧下にて濃縮すると、赤色油状物が得られ、これを、2 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 3 - ジメチルアミノ - 1 - ( 4 - ジメチルアミノ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - プロペノンおよび 2 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 3 - ジメチルアミノ - 1 - ( 4 - フルオロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - プロペノンの混合物 ( 1 : 1 ) として、得られたまま使用した。LC / MS : R t 1 . 7 5 分間 ; m / e 3 7 1 . 0 ( M + H ) 、 3 4 2 . 2 ( M - 2 7 ) および R t 2 . 5 8 分間 ; m / e 3 4 6 . 0 ( M + H ) 、 3 4 4 . 0 ( M - H ) 。

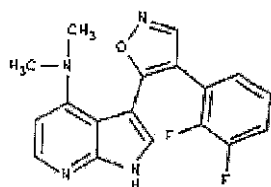
10

【 0 3 4 8 】

( 実施例 4 6 )

【 0 3 4 9 】

【 化 1 2 5 】



20

{ 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル } - ジメチル - アミン ( 5 6 )

テトラヒドロフラン ( 2 0 m L ) 中の 2 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 3 - ジメチルアミノ - 1 - ( 4 - ジメチル - アミノ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - プロペノンおよび 2 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 3 - ジメチルアミノ - 1 - ( 4 - フルオロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - プロペノン ( 1 1 0 m g 、 0 . 3 1 m m o l ) の混合物 ( 1 : 1 ) に、炭酸水素ナトリウム ( 3 9 m g 、 0 . 4 6 m m o l ) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 3 2 m g 、 0 . 4 6 m m o l ) を加え、その混合物を、8 0 まで加熱した。5 時間後、p - トルエンスルホン酸 ( 触媒量 ) を加え、この反応混合物を、さらに 4 時間加熱した。その溶液を冷却し、酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、乾燥した ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) 。濃縮すると、琥珀色油状物が得られた。分取逆相クロマトグラフィーにかけると、{ 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル } - ジメチル - アミン ( 3 . 0 m g 、 収率 3 % ) が得られた。

30

【 0 3 5 0 】

【 数 3 2 】

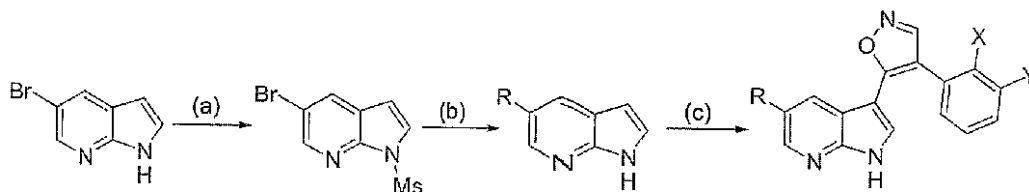
<sup>1</sup>H NMR ( d m s o ) : 13.3-12.9 ( 1 H , v b s ) , 9.02 ( 1 H , s ) , 8.13-8.12 ( 1 H , d ) , 7.75 ( 1 H , s ) , 7.44-7.39 ( 1 H , m ) , 7.23-7.13 ( 2 H , c m ) , 6.71-6.70 ( 1 H , d ) , 2.81 ( 6 H , s ) .  
LC/MS R t 2.1 分間 ; m / e 341.0 ( M + H ) , 339.1 ( M - H

40

一般方法 B :

【 0 3 5 1 】

## 【化 1 2 6】



試薬および条件：(a) (i) NaH、THF、RT、(ii) 塩化メタンスルホニル；(b) R-B(OR)<sub>2</sub>、2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、PdCl<sub>2</sub>(dppf)、DMF；(c) (i) 置換フェニル塩化アセチル、AlCl<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、(ii) Breck test reagent 試薬、THF、還流、(iii) H<sub>2</sub>NOH HCl、NaOAc、THF、還流。

10

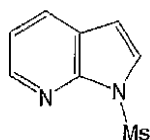
## 【0 3 5 2】

(3-[4-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-イソキサゾール-5-イル]-5-ピリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン、実施例 47(57)の調製)

(実施例 47)

## 【0 3 5 3】

## 【化 1 2 7】



20

工程 A：

5-プロモ-1-メタンスルホニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン

5-プロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(600mg、3.06mmol)の乾燥THF(30mL)溶液に、室温で、NaH(246mg、6.12mmol)を加えた。その懸濁液を30分間攪拌した後、塩化メタンスルホニル(540mg、4.80mmol)を加えた。その溶液を、室温で、さらに30分間攪拌し、そして水(50mL)に注いだ。この水溶液を酢酸エチルで抽出し、(2×30mL)、合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、そして濾過し、その濾液を真空下にて蒸発させて、白色固形物(780mg、93%)を得た。その粗生成物を、次の工程に直接使用した。LC/MS：Rt 3.26分間；(m/e = 275.0、276.9(M+H、M+2+H))。

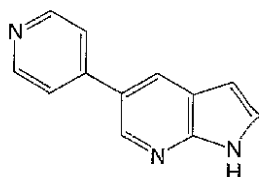
30

## 【0 3 5 4】

(実施例 48)

## 【0 3 5 5】

## 【化 1 2 8】



40

工程 B：5-ピリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン

5-プロモ-1-メタンスルホニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(140mg、0.51mmol)および4-ピリジニルボロン酸(125mg、1.02mmol)のDMF(4mL)溶液に、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(2M、1.3mL、2.6mmol)を加えた。次いで、この懸濁液に、N<sub>2</sub>雰囲気下にて、PdCl<sub>2</sub>(dppf)(20mg、0.025mmol)を加えた。次いで、フラスコを隔壁で覆い、80℃で9時間

50



加熱し、そして水に注いだ。沈殿物を濾過により集め、水で洗浄し、そしてMeOH (10 mL) に再溶解した。このメタノール溶液に、6 N NaOH 溶液 (2 mL) を加え、得られた塩基性反応混合物を、50 で、3 加熱した。このMeOHを蒸発させた後、その水性残渣を、6 N HCl で、pH = 2 まで酸性化した。沈殿物を濾過により除き、そして2 N HCl で洗浄した。次いで、酸性濾液を飽和NaHCO<sub>3</sub> 溶液で中和した。その粗生成物を濾過により集め、水で洗浄し、そして直接使用するために、ポンプで乾燥した (60 mg、0.31 mmol)。LC/MS: Rt 1.96 分間; m/e 196.1 (M+H)。

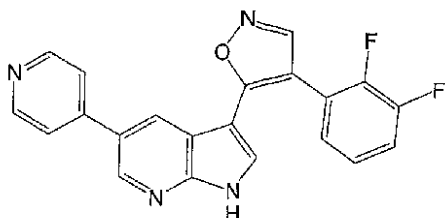
【0356】

(実施例49)

10

【0357】

【化129】



工程C:

20

3-[4-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-イソキサゾール-5-イル]-5-ピリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(57)

方法Aを使用することにより、5-ピリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(60 mg、0.31 mmol)を3-(4-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-イソキサゾール-5-イル)-5-ピリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(60 mg、0.16 mmol)に変換した。

【0358】

【数33】

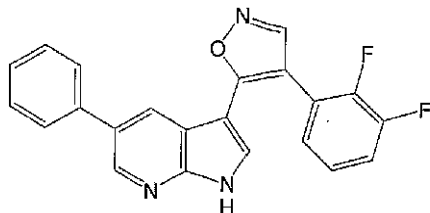
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.65 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.64 (m, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), (遊離塩基). LC/MS: Rt 2.5 分間.; m/e 375 (M+H), 373 (M-H).

30

(実施例50)

【0359】

【化130】



40

3-[4-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-イソキサゾール-5-イル]-5-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(58)

【0360】

## 【数 3 4】

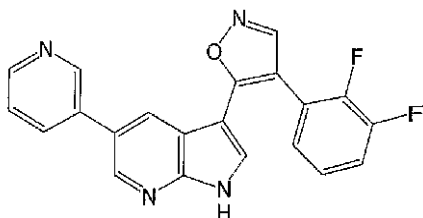
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.53 (s, 1H),  
8.88 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.84 (d, 1H),  
7.51 (m, 5H), 7.34 (m, 3H). LC/MS: Rt 4.2 分間 ; m/e  
374 (M+H), 372.1 (M-H).

## ( 実施例 5 1 )

## 【 0 3 6 1 】

## 【 化 1 3 1 】

10



3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 5 - ピ  
リジン - 3 - イル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 5 9 )

## 【 0 3 6 2 】

## 【 数 3 5 】

20

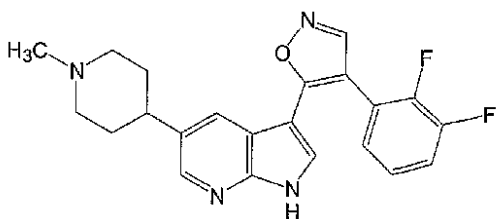
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.58 (s, 1H),  
8.89 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.58 (dd,  
1H), 7.98 (m, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.37  
(dd, 1H), 7.31 (m, 1H), 1H.  
LC/MS: Rt 2.5 分間 ; m/e 375 (M+H), 373 (M-H).

## ( 実施例 5 2 )

## 【 0 3 6 3 】

## 【 化 1 3 2 】

30



3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 5 - (   
1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 6 0 )

## 【 0 3 6 4 】

## 【 数 3 6 】

40

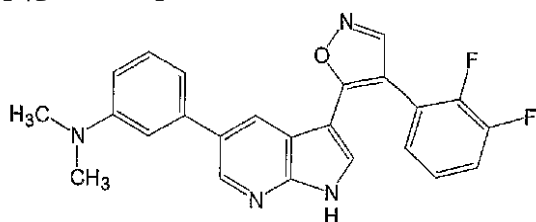
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.40 (s, 1H),  
9.55 (br, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.76 (d,  
1H), 7.72 (d, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 3.53 (d,  
2H), 3.09 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.84 (d, 3H), 2.03 (d,  
2H), 1.84 (m, 2H). LC/MS: Rt 2.1 分間 . ; m/e 395(M+H),  
393 (M-H).

## ( 実施例 5 3 )

50

【 0 3 6 5 】

【 化 1 3 3 】



( 3 - { 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 1 H - ピロロ f 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } - フェニル ) - ジメチル - アミン ( 6 1 )

【 0 3 6 6 】

【 数 3 7 】

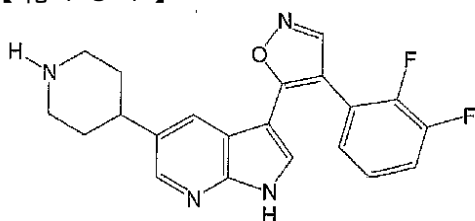
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.48 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.25 (t, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.74 (m, 2H), 2.96 (s, 6H). LC/MS: Rt 3.4 分間 .; m/e 417 (M+H), 415 (M-H).

20

( 実施例 5 4 )

【 0 3 6 7 】

【 化 1 3 4 】



30

3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 5 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 6 2 )

【 0 3 6 8 】

【 数 3 8 】

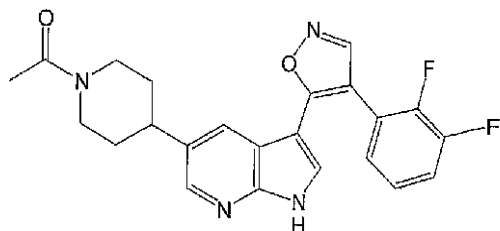
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.40 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.66 (br, d, 1H), 8.34 (br, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 3.40 (br, d, 2H), 3.00 (m, 3H), 1.93 (br, d, 2H), 1.78 (m, 2H). LC/MS: Rt 2.1 分間 .; m/e 381 (M+H), 379 (M-H).

40

( 実施例 5 5 )

【 0 3 6 9 】

## 【化 1 3 5】



1 - ( 4 - { 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イ  
ル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } - ピペリジン - 1 - イル ) - エ  
タノン ( 6 3 ) 10

## 【 0 3 7 0 】

## 【数 3 9】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.35 (s, 1H),  
8.85 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.48 (m, 1H),  
7.40 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 4.51 (d, br, 1H), 3.90 (d,  
br, 1H), 3.11 (td, 1H), 2.85 (tt, 1H), 2.51 (td, 1H),  
2.06 (s, 3H), 1.71 (t, br, 2H), 1.46-1.25 (m, 2H).

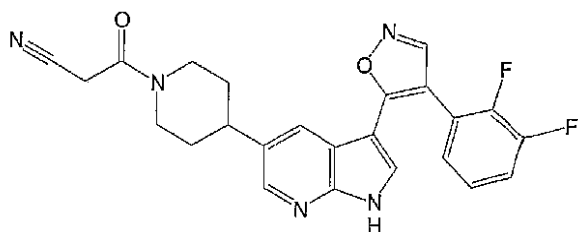
LC/MS: Rt 3.0 分間 ; m/e 423 (M+H), 421 (M-H).

20

( 実施例 5 6 )

## 【 0 3 7 1 】

## 【化 1 3 6】



30

3 - ( 4 - { 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イ  
ル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } - ピペリジン - 1 - イル ) - 3  
- オキソ - プロピオニトリル ( 6 4 )

## 【 0 3 7 2 】

## 【数 4 0】

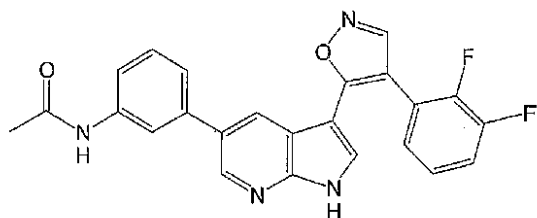
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.34 (s, 1H),  
8.85 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.52 (d, 1H),  
7.48 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 4.48 (d, br, 1H), 4.05 (s,  
2H), 3.78 (d, br, 1H), 3.15 (td, 1H), 2.88 (tt, 1H),  
2.69 (td, 1H), 1.75 (d, br, 2H), 1.56 (qd, 1H), 1.35  
(qd, 1H). LC/MS: Rt 3.2 分間 .; m/e 448 (M+H), 446  
(M-H).

40

( 実施例 5 7 )

## 【 0 3 7 3 】

## 【化 1 3 7】



N - ( 3 - { 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イ  
ル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } - フェニル ) - アセトアミド ( 10  
6 5 )

## 【 0 3 7 4 】

## 【数 4 1】

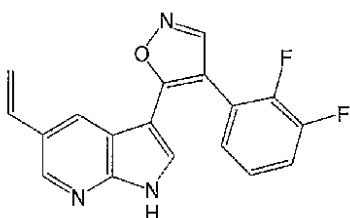
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.51 (s, 1H),  
8.87 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.82 (d,  
オーバーラップ, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.39 (m, 2H),  
7.31 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 2.09 (s, 3H). LC/MS: Rt  
3.5 分間 ; m/e 431 (M+H), 429 (M-H).

20

( 実施例 5 8 )

## 【 0 3 7 5 】

## 【化 1 3 8】



30

3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 5 - ビ  
ニル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 6 6 )

## 【 0 3 7 6 】

## 【数 4 2】

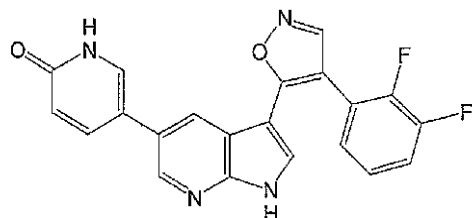
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.44 (s, 1H),  
8.87 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.78 (s, 1H),  
7.51 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 6.80 (dd, J = 11.0, 17.5Hz,  
1H), 5.66 (d, J = 17.5Hz, 1H), 5.23 (d, J = 11.0Hz,  
1H). LC/MS: Rt 3.8 分間 .; m/e 324 (M+H), 322 (M-H).

40

( 実施例 5 9 )

## 【 0 3 7 7 】

## 【化 1 3 9】



5 - { 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] -  
1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 6 7 ) 10  
【 0 3 7 8 】

## 【数 4 3】

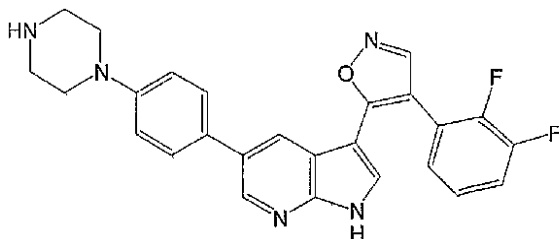
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.47 (s, 1H),  
8.87 (s, 1H), 8.51 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.85 (d,  $J=2.7\text{Hz}$ ,  
1H), 7.73 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.67 (dd,  $J=2.7$ , 9.5Hz,  
1H), 7.57 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.54 (m, 1H), 7.32 (m, 2H),  
6.45 (d,  $J=9.4\text{Hz}$ , 1H). LC/MS:  $R_t$  2.8 分間 .;  $m/e$  391  
( $M+H$ ), 389 ( $M-H$ ).

20

( 実施例 6 0 )

## 【 0 3 7 9 】

## 【化 1 4 0】



30

3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 5 - ( 4 -  
4 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 6 8 )  
【 0 3 8 0 】

## 【数 4 4】

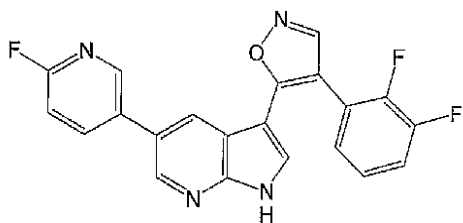
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.46 (s, 1H),  
8.87 (s, 1H), 8.69 (br, 2H), 8.58 (d, 1H), 7.86 (d,  
1H), 7.81 (d, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.44 (d,  $J = 8.6\text{Hz}$ ,  
2H), 7.32 (m, 2H), 7.09 (d,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 2H), 3.43 (br,  
4H), 3.25 (br, 4H), 2.32 (s, 4.1H). LC/MS:  $R_t$  2.4  
分間 ;  $m/e$  458.2 ( $M+H$ ), 456.2 ( $M-H$ ).

40

( 実施例 6 1 )

## 【 0 3 8 1 】

## 【化 1 4 1】



3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 5 - ( 6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 6 9 )

## 【 0 3 8 2 】

10

## 【数 4 5】

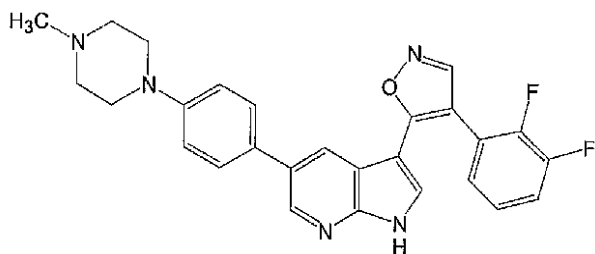
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.60 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.20 (dt, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.29 (dd, 1H), 2.37 (s, 2.8H). LC/MS: Rt 3.8 分間.; m/e 393.1 (M+H), 391.2 (M-H).

( 実施例 6 2 )

## 【 0 3 8 3 】

20

## 【化 1 4 2】



3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 5 - [ 4 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - フェニル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジンメタンスルホネート ( 7 0 )

## 【 0 3 8 4 】

## 【数 4 6】

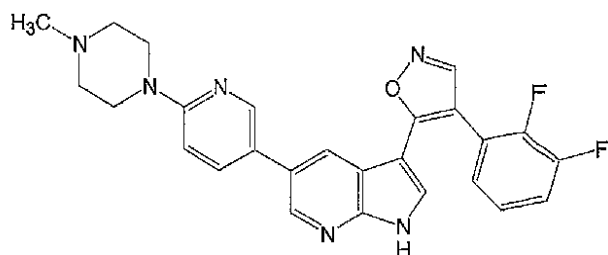
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : DMSO- $d_6$ : 12.45 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.42 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.6Hz, 2H), 3.20-3.02 (br, 4H), 2.72 (br, 4H), 2.30 (s, 6H). LC/MS: Rt 2.4 分間.; m/e 472.2 (M+H), 470.4 (M-H).

40

( 実施例 6 3 )

## 【 0 3 8 5 】

## 【化 1 4 3】



3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 5 - [ 10  
6 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - ピリジン - 3 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2  
, 3 - b ] ピペリジン ( 7 1 )

【 0 3 8 6 】

【 数 4 7 】

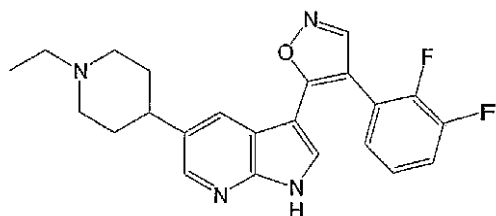
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.50 (s, 1H),  
9.70 (br, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.37 (d,  
1H), 7.86 (m, 2H), 7.79 (dd, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.33  
(m, 2H), 7.03 (d, 1H), 3.80 (br, 4H), 3.15 (br, 4H),  
2.75 (s, 3H), 2.31 (s, 2.8H). LC/MS: Rt 2.2 分間 .;  
m/e 473.3 (M+H), 471.4 (M-H).

20

( 実施例 6 4 )

【 0 3 8 7 】

【 化 1 4 4 】



30

3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 5 - ( 10  
1 - エチル - ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 7 2 )

【 0 3 8 8 】

【 数 4 8 】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, CD $_3$ OD)  $\delta$ : 8.60 (s, 1H),  
8.27 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.35 (m, 1H),  
7.25 (m, 2H), 3.63 (d, br, 2H), 3.18 (q, 2H), 3.06 (m,  
2H), 2.68 (s, 3H), 2.13 (d, br, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.38  
(t, 3H). LC/MS: Rt 2.1 分間 .; m/e 409.4 (M+H), 407.4  
(M-H).

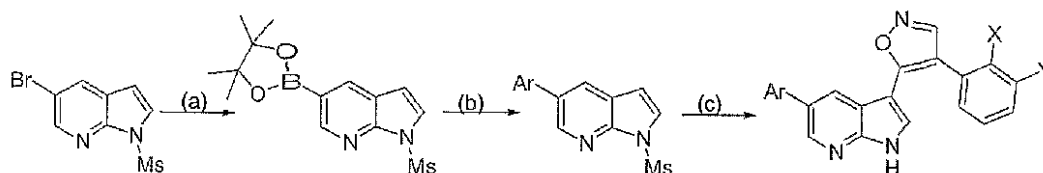
40

一般方法 C :

【 0 3 8 9 】



## 【化 1 4 5】



試薬および条件：(a) ビス(ピナコラト)ジボロン、KOAc、PdCl<sub>2</sub>(dppf)、ジオキサン、80；(b) Ar-BrまたはAr-I、2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、PdCl<sub>2</sub>(dppf)、DMF、80；(c) (i) 置換フェニル塩化アセチル、AlCl<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、(ii) Brederick試薬、THF、還流、(iii) H<sub>2</sub>NOH・HCl、NaOAc、THF、還流。

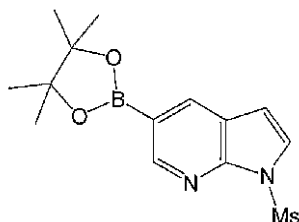
10

## 【0390】

(実施例65)

## 【0391】

## 【化 1 4 6】



20

1-メタンスルホニル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン

5-ブロモ-1-メタンスルホニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(1.40 g、5.1 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(1.42 g、5.6 mmol)およびKOAc(15.3 mmol)のジオキサン(30 mL)溶液に、N<sub>2</sub>雰囲気下にて、PdCl<sub>2</sub>(dppf)(250 mg、0.31 mmol)を加えた。その溶液を、80で、3時間加熱した。蒸発させて溶媒を除去し、その残渣をヘキサン(50 mL)に吸収させ、そして沈殿物を濾過により集めた。その粗褐色固形物を、精製することなく、使用した。

30

## 【0392】

## 【数 4 9】

MS (ES<sup>+</sup>): m/e= 241.0(M+H-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>); LC: 2.33 分間. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

8.62 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 6.83 (d, 1H),

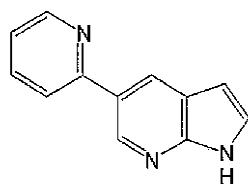
3.72 (s, 3H), 1.34 (s, 12H) ppm.

(実施例66)

40

## 【0393】

## 【化 1 4 7】



5-ピリジン-2-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン

1-メタンスルホニル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]-ジオ

50

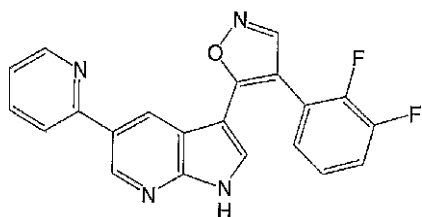
キサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン (300 mg、0.93 mmol) および 2 - ブロモピリジン (150 mg、0.95 mmol) の DMF (3 mL) 溶液に、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液 (2 M、1.9 mL、3.8 mmol) を加えた。次いで、この懸濁液に、 $\text{N}_2$  雰囲気下にて、 $\text{PdCl}_2$  (dppf) (60 mg、0.075 mmol) を加えた。次いで、フラスコを隔壁で覆い、80 で 9 時間加熱し、そして水 (30 mL) に注いだ。その水溶液を、酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。得られた残渣を MeOH (10 mL) に溶解し、そして 50 で、3 時間にわたって、6 N NaOH 溶液 (2 mL) で処理した。この MeOH を蒸発させた後、その水性残渣を、6 N HCl で、pH = 8 まで酸性化した。沈殿物を濾過により集め、水で洗浄し、そして直接使用するために、ポンプで乾燥した (100 mg の灰白色固形物、0.51 mmol)。MS (ES+) : m/e = 196.1 (M+H) ; LC : 2.04 分間。

【0394】

(実施例 67)

【0395】

【化 148】



20

3 - (4 - (2, 3 - ジフルオロ - フェニル) - イソキサゾール - 5 - イル) - 5 - ピリジン - 2 - イル - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン (73)

方法 A を使用することにより、5 - ピリジン - 2 - イル - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン (100 mg、0.51 mmol) を 3 - [4 - (2, 3 - ジフルオロ - フェニル) - イソキサゾール - 5 - イル] - 5 - ピリジン - 2 - イル - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン (50 mg、0.13 mmol) に変換した。

【0396】

30

【数 50】

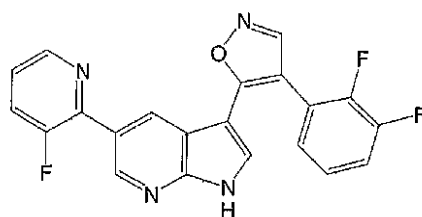
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.60 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 3.93 (s, 3H). LC/MS: Rt 3.0 分間 ; m/e 375 (M+H), 373 (M-H).

(実施例 68)

【0397】

40

【化 149】



3 - [4 - (2, 3 - ジフルオロ - フェニル) - イソキサゾール - 5 - イル] - 5 - (3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン (74)

50

【 0 3 9 8 】

【 数 5 1 】

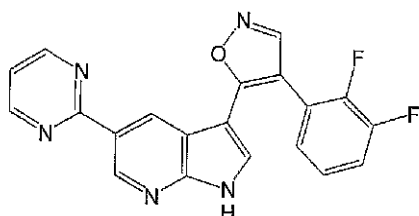
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.60 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.85 (ddd, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.29 (m, 1H). LC/MS: Rt 3.7 分間 .; m/e 392.9 (M+H), 391 (M-H).

( 実施例 6 9 )

10

【 0 3 9 9 】

【 化 1 5 0 】



3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 5 - ピリミジン - 2 - イル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 7 5 )

20

【 0 4 0 0 】

【 数 5 1 - 1 】

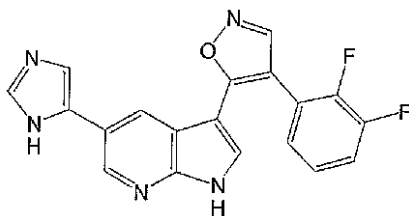
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.63 (s, 1H), 9.36 (d, 1H), 8.96 (d, 1H), 8.91 (d, 2H), 8.89 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.53 (q, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.30 (q, 1H). LC/MS: Rt 3.5 分間 .; m/e 375.9 (M+H), 374 (M-H).

( 実施例 7 0 )

30

【 0 4 0 1 】

【 化 1 5 1 】



3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 5 - ( 3 H - イミダゾール - 4 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 7 6 )

40

【 0 4 0 2 】

【 数 5 2 】

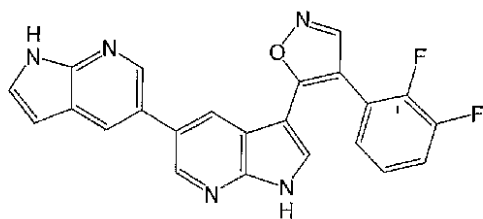
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 14.65 (br, 1H), 12.64 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.30 (m, 1H). LC/MS: Rt 2.1 分間 ; m/e 364 (M+H), 362.1 (M-H).

( 実施例 7 1 )

50

【 0 4 0 3 】

【 化 1 5 2 】



3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 1 H , 10  
 1 ' H - [ 5 , 5 ' ] ピ [ ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジニル ] ( 7 7 )

【 0 4 0 4 】

【 数 5 3 】

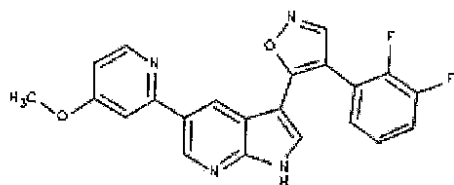
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.52 (s, 1H),  
 11.72 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.34 (d,  
 1H), 8.03 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.53 (m,  
 2H), 7.34 (m, 2H), 6.53 (dd, 1H)

( 実施例 7 2 )

20

【 0 4 0 5 】

【 化 1 5 3 】



3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 5 - ( 30  
 4 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 7 8 )

【 0 4 0 6 】

【 数 5 4 】

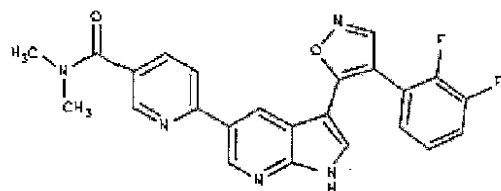
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.52 (s, 1H),  
 9.05 (d, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.48 (d, 1H),  
 7.83 (s, 1H), 7.50 (q, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.38 (t, 1H),  
 7.29 (m, 1H), 6.95 (dd, 1H), 3.95 (s, 3H). LC/MS:  $R_t$   
 2.5 分間 .;  $m/e$  405 (M+H), 403.1 (M-H).

( 実施例 7 3 )

40

【 0 4 0 7 】

【 化 1 5 4 】



50

6 - { 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } - N , N - ジメチル - ニコチンアミド ( 7 9 )

【 0 4 0 8 】

【 数 5 5 】

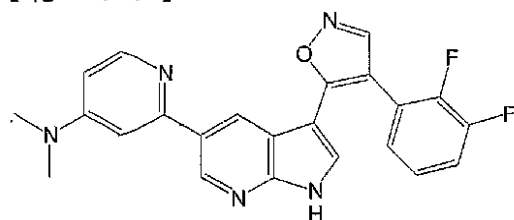
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.58 (s, 1H), 9.08 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.74 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 1H), 8.48 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.88 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.33 (dd,  $J$  = 1.0, 5.0 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.93 (s, 3H). LC/MS: Rt 3.1 分間 ; m/e 446 (M+H), 444.1 (M-H).

10

( 実施例 7 4 )

【 0 4 0 9 】

【 化 1 5 5 】



20

( 2 - { 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル - ピリジン - 4 - イル ) - ジメチル - アミン ( 8 0 )

【 0 4 1 0 】

【 数 5 6 】

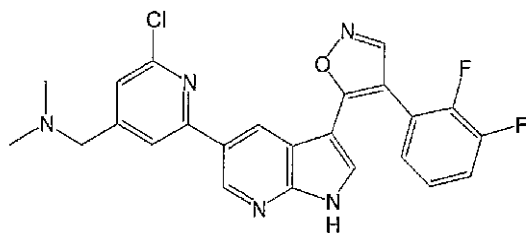
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.71 (s, 1H), 8.91 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.24 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.91 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 3.24 (s, 6H). LC/MS: Rt 2.4 分間 ; m/e 418 (M+H), 416 (M-H).

30

( 実施例 7 5 )

【 0 4 1 1 】

【 化 1 5 6 】



40

( 2 - クロロ - 6 - { 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } - ピリジン - 4 - イル メチル ) - ジメチル - アミン ( 8 1 )

【 0 4 1 2 】

50

## 【数 5 7】

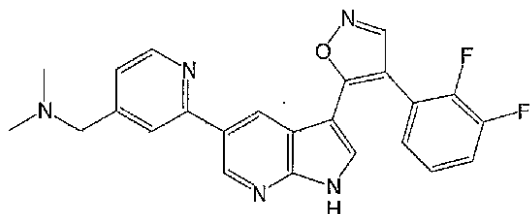
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 9.05 (d, 1H),  
 8.79 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.70 (s, 1H),  
 7.54 (s, 1H), 7.36-7.24 (m, 3H), 4.42 (s, 2H), 2.97 (s,  
 6H). LC/MS: Rt 2.6 分間.; m/e 466 (M+H), 464.1  
 (M-H).

(実施例 7 6)

【0 4 1 3】

10

【化 1 5 7】



(2 - { 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ]  
 - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } - ピリジン - 4 - イルメチル ) - ジ  
 メチル - アミン ( 8 2 )

20

【0 4 1 4】

【数 5 8】

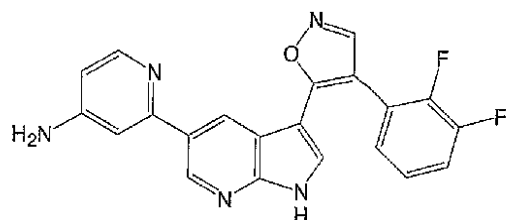
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 12.57 (s, 1H),  
 9.81 (br, s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.76 (br,  
 1H), 8.63 (br, 1H), 8.02 (br, 1H), 7.85 (s, 1H),  
 7.55-7.28 (錯体, 4H), 4.15 (br, 2H), 3.28 (s, 6H),  
 2.31 (s, 2.7H). LC/MS: Rt 2.4 分間.; m/e 432.3  
 (M+H), 430.3 (M-H).

30

(実施例 7 7)

【0 4 1 5】

【化 1 5 8】



40

2 - { 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] -  
 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } - ピリジン - 4 - イルアミン ( 8 3 )  
 【0 4 1 6】

## 【数 5 9】

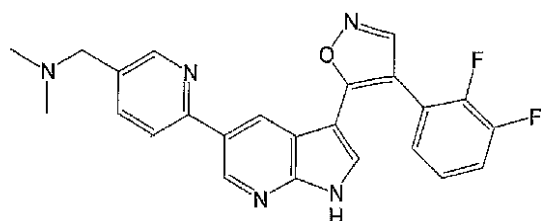
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 13.45 (s, 1H), 12.78 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.17 (d, br, 1H), 8.13 (br, 1H), 8.03 (br, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.53 (q, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.33 (q, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 2.32 (s, 3.5H).  
LC/MS: Rt 2.4 分間.; m/e 390.2 (M+H), 388.3 (M-H).

( 実施例 7 8 )

10

【 0 4 1 7 】

【 化 1 5 9 】



( 6 - { 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } - ピリジン - 3 - イルメチル ) - ジメチル - アミン ( 8 4 ) 20

【 0 4 1 8 】

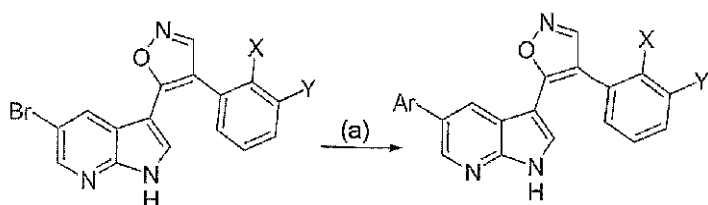
【 数 6 0 】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.60 (s, 1H), 9.72 (br, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.09 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 8.03 (dd,  $J = 8.2, 1.8$  Hz, 1H), 7.84 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.38-7.30 (m, 2H), 4.39 (d, 2H), 2.81 (d, 6H), 2.34 (s, 3H). LC/MS: Rt 2.2 分間.; m/e 432.2 (M+H), 430.3 (M-H). 30

一般方法 D :

【 0 4 1 9 】

【 化 1 6 0 】



40

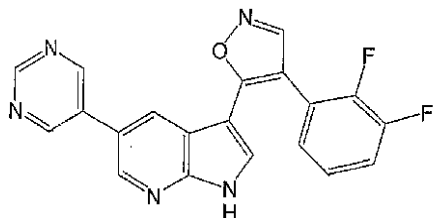
試薬および条件: ( a ) R - B ( OR )  $_2$ 、2 M Na $_2$ CO $_3$ 、PdCl $_2$  ( dppf )、DMF。

【 0 4 2 0 】

( 実施例 7 9 )

【 0 4 2 1 】

## 【化 1 6 1】



3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 5 - ピ  
リミジン - 5 - イル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 8 5 ) 10

5 - ブロモ - 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イ  
ル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( これは、方法 A により調製した、50 mg  
、0.13 mmol ) および 5 - ピリミジンボロン酸 ( 33 mg、0.27 mmol ) の  
DME ( 1 mL ) 溶液に、飽和 NaHCO<sub>3</sub> ( 1.2 M、0.54 mL、0.65 mmol )  
およびトリ - 第三級ブチルホスフィン ( 27 mg、0.13 mmol ) を加えた。触  
媒である PdCl<sub>2</sub> ( dppf ) ( 5 mg、0.006 mmol ) を加えている間、その  
懸濁液を、N<sub>2</sub> 雰囲気下にて、撹拌した。次いで、その反応混合物を、80 °C  
で、5 時間加熱し、そして酢酸エチルで希釈した。濾過により無機塩を除去し、その濾液を蒸発させ  
、そして HPLC で精製して、灰白色固形物 ( 5.0 mg、0.013 mmol、10 %  
 ) として、所望生成物を得た。 20

## 【 0 4 2 2 】

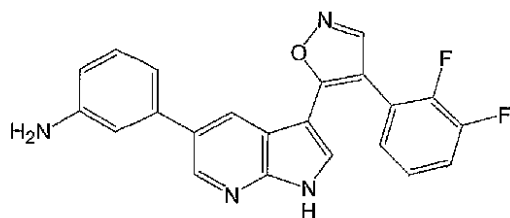
## 【数 6 1】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.62 (br, 1H),  
9.19 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.88 (s, 1H), 8.72 (d, 1H),  
8.06 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.36 (m, 1H),  
7.30 (m, 1H) ppm. LC/MS: Rt 3.1 分間 .; m/e 375.9  
(M+H), 374.1 (M-H).

## ( 実施例 8 0 )

## 【 0 4 2 3 】

## 【化 1 6 2】



3 - { 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] -  
1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } - フェニルアミン ( 8 6 ) 40

## 【 0 4 2 4 】

## 【数 6 2】

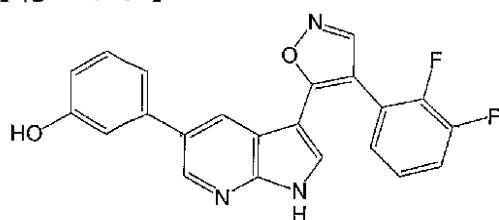
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.51 (s, 1H),  
8.88 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.83 (s, 1H),  
7.55 (m, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 7.15 (d, br,  
1H), 6.98 (d, br, 1H). LC/MS: Rt 2.8 分間 .; m/e 389  
(M+H), 387.1 (M-H).



( 実施例 8 1 )

【 0 4 2 5 】

【 化 1 6 3 】



10

3 - { 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } - フェノール ( 8 7 )

【 0 4 2 6 】

【 数 6 3 】

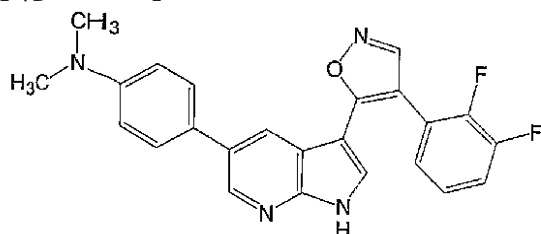
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.49 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.26 (t, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.78 (dd, 1H). LC/MS: Rt 3.6 分間.; m/e 389.9 (M+H), 388 (M-H).

20

( 実施例 8 2 )

【 0 4 2 7 】

【 化 1 6 4 】



30

( 4 - { 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } - フェニル ) - ジメチル - アミン ( 8 8 )

【 0 4 2 8 】

【 数 6 4 】

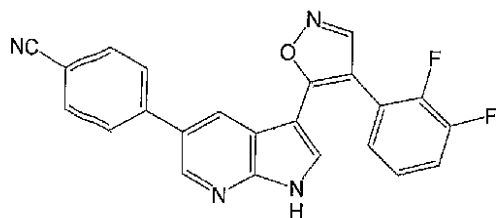
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.43 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.40-7.30 (m, 4H), 6.92 (d, 2H), 2.98 (s, 6H). LC/MS: Rt 3.4 分間.; M/E 417 (M+H), 415 (M-H).

40

( 実施例 8 3 )

【 0 4 2 9 】

## 【化 1 6 5】



4 - { 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } - ベンゾニトリル ( 8 9 )

10

## 【 0 4 3 0 】

## 【数 6 5】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.60 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.93 (m, 3H), 7.77 (d, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.35 (m, 2H).

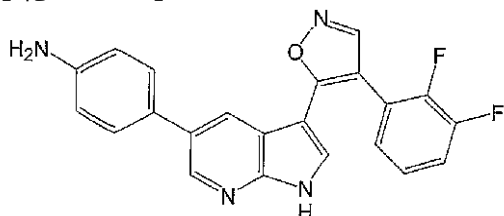
LC/MS: Rt 4.1 分間 .; m/e 398.9 (M+H), 397 (M-H).

## ( 実施例 8 4 )

## 【 0 4 3 1 】

20

## 【化 1 6 6】



4 - { 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } - フェニルアミン ( 9 0 )

30

## 【 0 4 3 2 】

## 【数 6 6】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.48 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.86 (d オーバーラップ, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.10 (d, 2H).

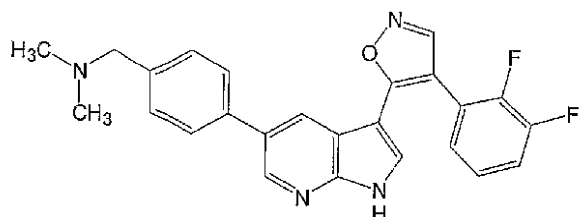
LC/MS: Rt 2.7 分間 .; m/e 389 (M+H), 387 (M-H).

## ( 実施例 8 5 )

## 【 0 4 3 3 】

40

## 【化 1 6 7】



( 4 - { 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル - ベンジル ) - ジメチル - アミン ( 9 1 )

## 【 0 4 3 4 】

50

## 【数 6 7】

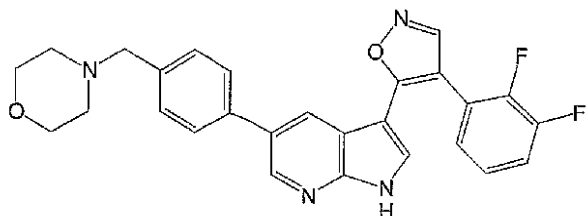
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.57 (s, 1H), 9.82 (br, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 2.79 (s, 6H). LC/MS: Rt 2.4 分間.; m/e 431 (M+H), 429 (M-H).

( 実施例 8 6 )

【 0 4 3 5 】

10

【 化 1 6 8 】



3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 5 - ( 4 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 20 9 2 )

【 0 4 3 6 】

【数 6 8】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.58 (s, 1H), 9.95 (br, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.99 (d, br, 2H), 3.65 (t, br, 2H), 3.32 (d, br, 2H), 3.17 (t, br, 2H).

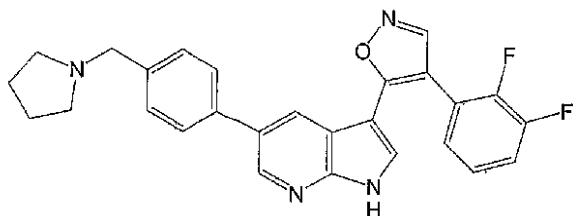
LC/MS: Rt 2.4 分間.; m/e 473 (M+H), 471 (M-H).

30

( 実施例 8 7 )

【 0 4 3 7 】

【 化 1 6 9 】



3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 5 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 40 9 3 )

【 0 4 3 8 】

40

## 【数 6 9】

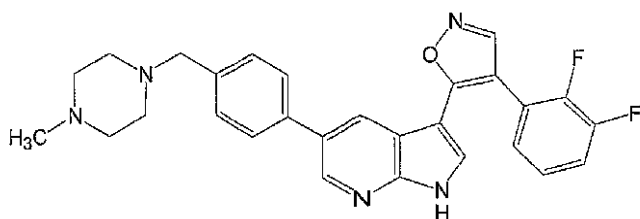
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.51 (s, 1H),  
 8.87 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.82 (d, 1H),  
 7.57 (m, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.35 (m, 2H),  
 3.61 (s, 2H), 2.45 (m, br, 4H), 1.71 (m, br, 4H).  
 LC/MS: Rt 2.5 分間 .; 457 (M+H), 455 (M-H).

( 実施例 8 8 )

10

【 0 4 3 9 】

【 化 1 7 0 】



3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 5 - [ 20  
 4 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - フェニル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3  
 - b ] ピリジン ( 9 4 )

【 0 4 4 0 】

【 数 7 0 】

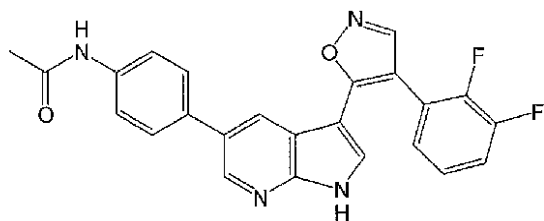
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.55 (s, 1H),  
 8.89 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.89 (d, 1H),  
 7.59 (d, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.36 (m, 2H),  
 3.98 (s, 2H), 3.58-2.99 (錯体, 8H), 2.84 (s, 3H).  
 LC/MS: Rt 2.2 分間 .; m/e 486 (M+H), 484 (M-H).

30

( 実施例 8 9 )

【 0 4 4 1 】

【 化 1 7 1 】



40

N - ( 4 - { 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イ  
 ル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } - フェニル ) - アセトアミド ( 9 5 )

【 0 4 4 2 】

## 【数 7 1】

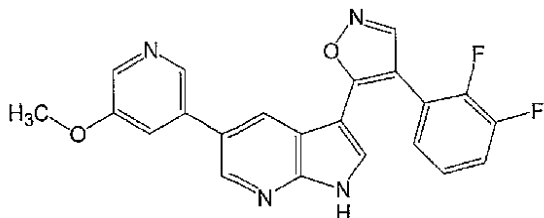
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.49 (s, 1H),  
 10.03 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.88 (d,  
 1H), 7.83 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.46 (d,  
 2H), 7.35 (m, 2H), 2.07 (s, 3H). LC/MS: Rt 3.4  
 分間 .; m/e 431 (M+H), 429 (M-H).

( 実施例 9 0 )

【 0 4 4 3 】

10

【 化 1 7 2 】



3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 5 - ( 5 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 9 6 ) 20  
 【 0 4 4 4 】

## 【数 7 2】

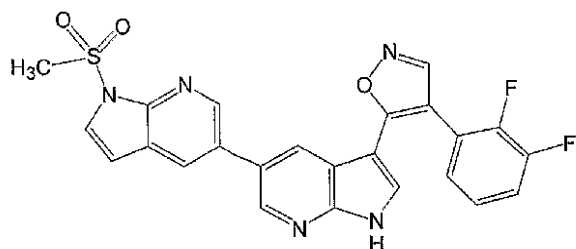
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.60 (s, 1H),  
 8.89 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.31 (d, 1H),  
 7.95 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.50 (m, 1H),  
 7.35 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 3.93 (s, 3H). LC/MS: Rt  
 2.9 分間 .; m/e 405 (M+H), 403 (M-H).

( 実施例 9 1 )

30

【 0 4 4 5 】

【 化 1 7 3 】



3 ' - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 1 -  
 メタンシルホニル - 1 H , 1 ' H - [ 5 , 5 ' ] ビ [ ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジニル ]  
 ( 9 7 )  
 【 0 4 4 6 】

40

## 【数 7 3】

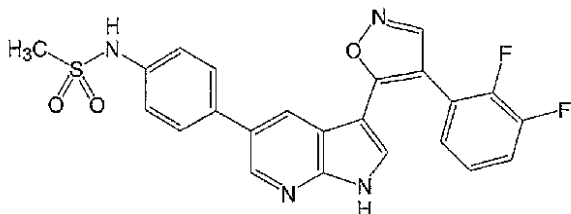
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.58 (s, 1H),  
 8.89 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.24 (d, 1H),  
 8.02 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.57 (m, 1H),  
 7.37 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 6.88 (d, 1H), 3.77 (s, 3H).  
 LC/MS: Rt 3.9 分間 .; m/e 491.9 (M+H), 490 (M-H).

( 実施例 9 2 )

【 0 4 4 7 】

10

【 化 1 7 4 】



N - ( 4 - { 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イ  
 ル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } - フェニル ) - メタンスルホン  
 アミド ( 9 8 )

20

【 0 4 4 8 】

【数 7 4】

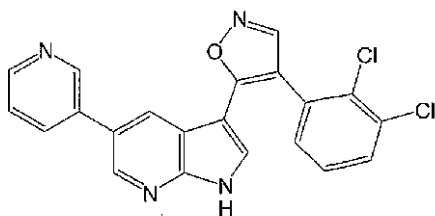
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.52 (s, 1H),  
 9.82 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.86 (m, 2H),  
 7.53 (m, 3H), 7.32 (m, 4H), 3.05 (s, 3H). LC/MS: Rt  
 3.7 分間 .; m/e 466.90 (M+H), 465.0 (M-H).

( 実施例 9 3 )

【 0 4 4 9 】

30

【 化 1 7 5 】



3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 5 - ピリ  
 ジン - 3 - イル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 9 9 )

40

【 0 4 5 0 】

【数 7 5】

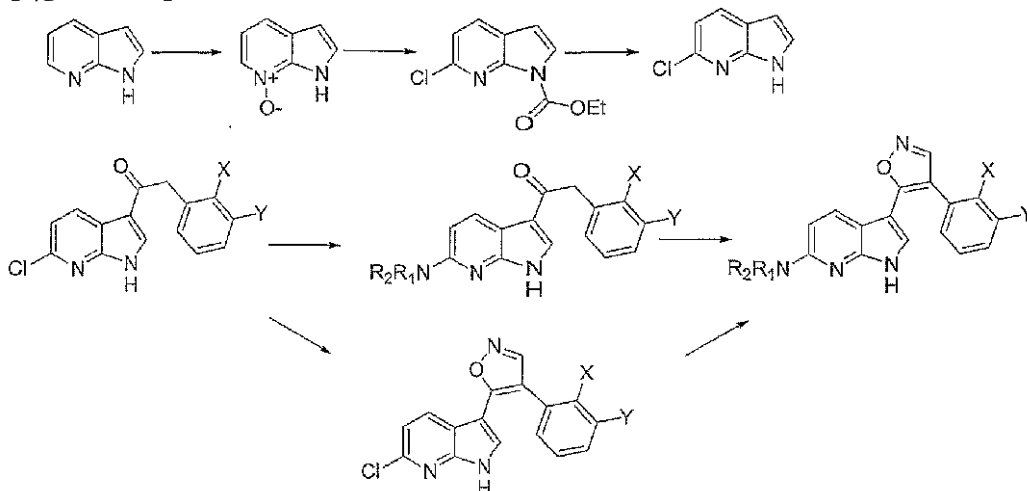
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.57 (s, 1H),  
 8.87 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.66 (d, 1H),  
 8.11 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.72 (d,  
 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.46 (dd, 1H).  
 LC/MS: Rt 2.9 分間 .; m/e 406.8 (M+H), 405 (M-H).

一般方法 E :

50

【 0 4 5 1 】

【 化 1 7 6 】



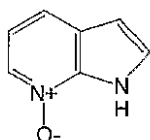
10

( 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 6 - ピロリジン - 1 - イル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン、実施例 9 7 ( 1 0 0 ) の調製 )

( 実施例 9 4 )

【 0 4 5 2 】

【 化 1 7 7 】



20

工程 A : 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン 7 - オキシド

7 - アザインドール ( 2 . 0 g 、 1 6 . 9 3 m m o l ) の乾燥 D M E ( 6 0 m L ) 溶液に、m - C P B A ( 7 0 % ) ( 6 . 3 g 、 2 5 . 5 5 m m o l ) を加えた。得られた黄色溶液を、室温で、2 時間攪拌し、その間、その生成物を沈殿させた。この混合物を冷却し、その黄色生成物を濾過により単離し、そしてエーテルで洗浄した。この黄色固形物の水 ( 6 0 m L ) 懸濁液を、飽和  $K_2CO_3$  溶液で、p H 9 まで塩基化した。次いで、その溶液を、冷蔵庫にて、週末にわたって冷却した。濾過により白色沈殿物を集め、その濾液を半分蒸発させ、そして再度冷却して、この結晶化手順を繰り返した。沈殿物を合わせ、そして次の反応のためにポンプで乾燥した ( 1 . 5 g 、 1 1 . 2 m m o l 、 6 6 % ) 。 M S ( E S + ) : m / e = 1 3 5 . 1 ( M + H ) ; L C : 1 . 3 7 分間。

30

【 0 4 5 3 】

( 実施例 9 5 )

工程 B : 6 - クロロ - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 1 - カルボン酸エチルエステル

1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン 7 - オキシド ( 5 0 0 m g 、 3 . 7 3 m m o l ) および H M D S ( 6 0 0 m g 、 3 . 7 2 m m o l ) の乾燥 T H F 溶液に、室温で、クロロギ酸エチル ( 1 . 0 g 、 9 . 2 1 m m o l ) を滴下した。その溶液を、室温で、1 時間攪拌し、そして蒸発させた。その残渣を酢酸エチルに吸収させ、そして飽和  $NaHCO_3$  溶液で洗浄した。蒸発させた後、その粗生成物をフラッシュカラムで精製して、無色油状物 ( 6 0 0 m g 、 7 2 % ) を得た。 M S ( E S + ) : m / e = 2 2 5 . 1 ( M + H ) ; L C : 3 . 2 9 分間。

40

【 0 4 5 4 】

( 実施例 9 6 )

工程 C : 6 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン

6 - クロロ - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 1 - カルボン酸エチルエステル ( 4 0 0 50

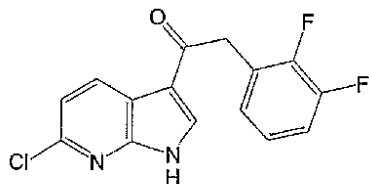
mg、1.78 mmol) の MeOH (35 mL) 溶液に、1 N NaOH (13 mL) を加えた。その溶液を、室温で、6 時間攪拌し、そして溶媒を蒸発させた。その残渣を飽和 NaHCO<sub>3</sub> で中和し、得られた沈殿物を、濾過により集めた。水で洗浄した後、その固形物を、直接使用するために、ポンプで乾燥した (260 mg、1.71 mmol、96%)。MS (ES+) : m/e = 153.1 (M+H) ; LC : 2.85 分間。

【0455】

(実施例 97)

【0456】

【化178】



10

工程 D :

1 - (6 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - 2 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - エタノン

方法 A で記述したフリーデル・クラフツは反応を使用して、6 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 250 mg、1.64 mmol ) を、1 - ( 6 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - 2 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - エタノンに変換した。

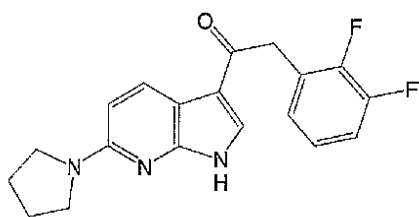
20

【0457】

(実施例 98)

【0458】

【化179】



30

工程 E :

2 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 - ( 6 - ピロリジン - 1 - イル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - エタノン

1 - ( 6 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - 2 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - エタノン ( 100 mg、0.29 mmol ) およびピロリジン ( 1 mL ) の NMP ( 2 mL ) 溶液を、封管中にて、マイクロ波で、220 で、15 分間加熱した。この溶液を水に注ぎ、そして 0.5 N HCl を加えて、生成物を沈殿させた。その粗生成物を濾過により集め、水で洗浄し、直接使用するために、ポンプで乾燥した ( 80 mg、0.23 mmol、79% )。MS ( ES+ ) : m/e = 342.2 ( M+H ) ; LC : 2.92 分間。

40

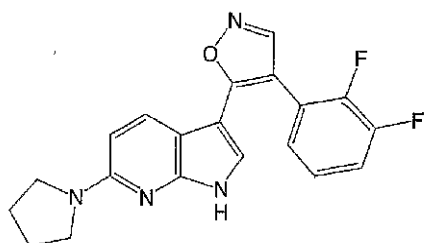
【0459】

(実施例 99)

【0460】



## 【化 1 8 0】



## 工程 F :

10

3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 6 - ピロリジン - 1 - イル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 1 0 0 )

方法 A で記述したイソキサゾール形成手順を使用して、2 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 - ( 6 - ピロリジン - 1 - イル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - エタノン ( 8 0 m g 、 0 . 2 3 m m o l ) を、3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 6 - ピロリジン - 1 - イル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 2 2 m g 、 0 . 0 6 m m o l 、 2 6 % ) に変換した。

## 【 0 4 6 1 】

## 【 数 7 5 - 1 】

20

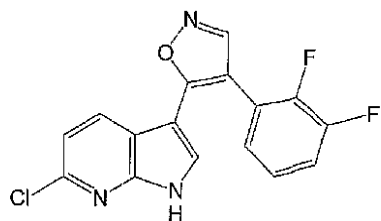
MS  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.75 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.39 (d, 1H), 3.45 (brs, 4H), 1.95 (brs, 4H). LC/MS: Rt 3.14 分間 .; m/e 367.2 (M+H), 365.4 (M-H).

## ( 実施例 1 0 0 )

## 【 0 4 6 2 】

## 【 化 1 8 1 】

30



6 - クロロ - 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 1 0 1 )

## 【 0 4 6 3 】

## 【 数 7 6 】

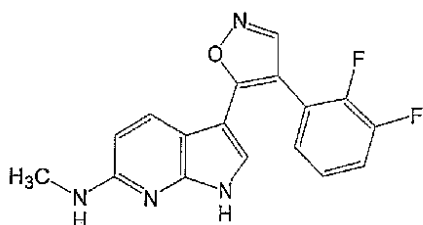
40

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.60 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.51 (q, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.25 (d, 1H). LC/MS: Rt 4.09 分間 .; m/e 332.1 (M+H), 330.1 (M-H).

## ( 実施例 1 0 1 )

## 【 0 4 6 4 】

## 【化 1 8 2】



{ 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 6 - イル } - メチル - アミン ( 1 0 2 )

10

## 【 0 4 6 5 】

## 【数 7 7】

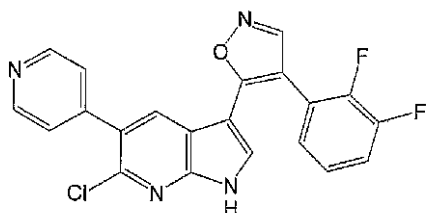
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.69 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 2.81 (s, 3H). LC/MS:  $R_t$  2.7 分間 ;  $m/e$  327.2 (M+H), 325.2 (M-H).

( 実施例 1 0 2 )

## 【 0 4 6 6 】

20

## 【化 1 8 3】



6 - クロロ - 3 - 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 5 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 1 0 3 )

30

## 【 0 4 6 7 】

## 【数 7 8】

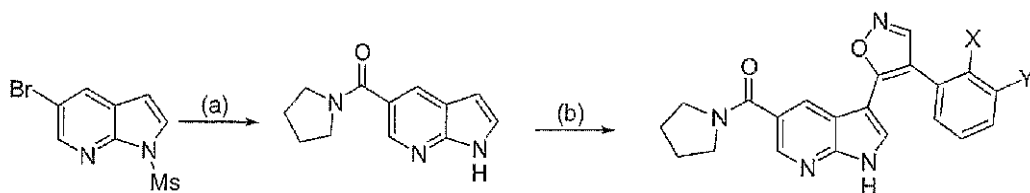
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.84 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.77 (d, 2H), 7.99 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.32 (m, 2H). LC/MS:  $R_t$  2.68 分間 .;  $m/e$  408.9 (M+H), 407 (M-H).

一般方法 F :

## 【 0 4 6 8 】

40

## 【化 1 8 4】



試薬および条件 : ( a ) ピロリジン、CO、 $\text{PdCl}_2$  ( d p p f )、DMF、80 ; ( b ) ( i ) 置換フェニル塩化アセチル、 $\text{AlCl}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、( ii ) B r e d e r e c k 試薬、THF、還流、( iii )  $\text{H}_2\text{NOH}$  HCl、NaOAc、THF

50

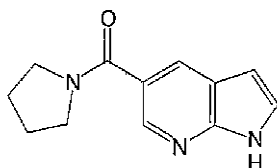
、還流。

【 0 4 6 9 】

( 実施例 1 0 3 )

【 0 4 7 0 】

【 化 1 8 5 】



10

ピロリジン - 1 - イル - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ) - メタノ  
ン

DMF ( 5 m L ) 中の 5 - ブロモ - 1 - メタンシルホニル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]  
ピリジン ( 3 0 0 m g 、 1 . 1 m m o l ) 、 P d C l <sub>2</sub> ( d p p f ) ( 5 5 m g 、 0 .  
0 7 m m o l ) およびピロリジン ( 2 m L ) の混合物に、C O バルーンを充填した。その  
系を真空で 2 回脱気した後、6 時間にわたって、8 0 °C まで加熱した。その溶液を冷却し  
、そして水に注いだ。この水溶液を酢酸エチルで抽出し、( 3 × 5 0 m L ) 、合わせた有  
機層を N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥し、そして真空蒸発させて溶媒を除去した。その粗生成物を、  
2 時間にわたって、M e O H 中の 6 N N a O H で処理した。蒸発させて M e O H を除去  
した。その水溶液を、6 N H C l で、p H 8 まで中和し、そして酢酸エチルで抽出した  
。合わせた有機層を N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥し、そして真空蒸発させて溶媒を除去して、黄色  
固形物 ( 8 0 m g 、 0 . 3 7 m m o l 、 3 4 % ) を得、これを、次の工程に直接使用した  
。M S ( E S + ) : m / e = 2 1 6 . 1 ( M + H ) ; L C : 2 . 1 8 分間。

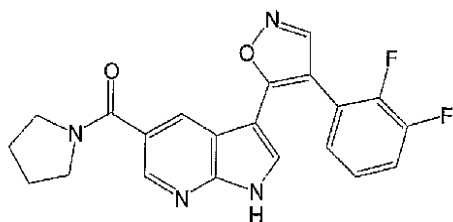
20

【 0 4 7 1 】

( 実施例 1 0 4 )

【 0 4 7 2 】

【 化 1 8 6 】



30

{ 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 1 H  
- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } - ピロリジン - 1 - イル - メタノン ( 1 0  
4 )

方法 A を使用することにより、ピロリジン - 1 - イル - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]  
ピリジン - 5 - イル ) - メタノン ( 8 0 m g 、 0 . 3 7 m m o l ) を、{ 3 - [ 4 - ( 2  
、 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 -  
b ] ピリジン - 5 - イル } - ピロリジン - 1 - イル - メタノン ( 2 0 . 0 m g 、 0 . 0 5  
m m o l 、 1 4 % ) に変換した。

40

【 0 4 7 3 】

## 【数 7 9】

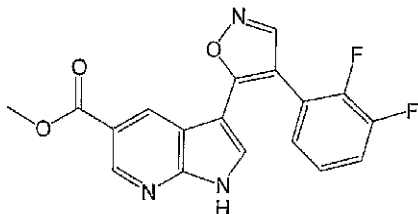
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ /CD $3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.84 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 3.50 (br, 2H), 3.32 (br, 2H), 1.85 (br, 4H). LC/MS: Rt 3.2 分間.; m/e 395 (M+H), 393 (M-H).

(実施例 105)

## 【0474】

10

## 【化 187】



メタノール中で実行したこと以外は、類似のカルボニル化工程により、3-[4-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-イソキサゾール-5-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(105)を調製して、表題化合物を得た。

20

## 【0475】

## 【数 80】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.84 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.89 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 3.87 (s, 3H). LC/MS: Rt 3.6 分間.; m/e 356 (M+H), 354 (M-H).

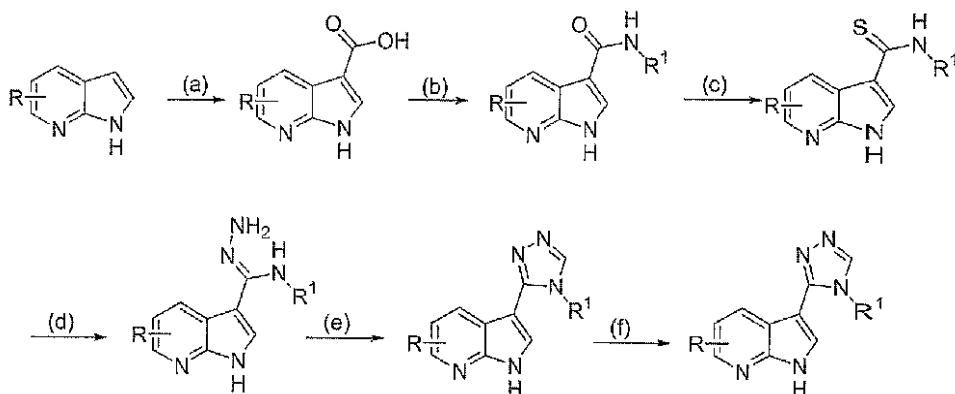
30

(トリアゾリル-アザインドールの調製)

一般方法 G:

## 【0476】

## 【化 188】



40

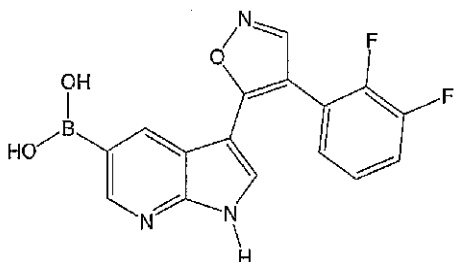
試薬および条件: (a) (i) 塩化トリクロロアセチル、 $\text{AlCl}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、(ii)  $\text{Et}_3\text{N}$ 、 $\text{H}_2\text{O}$ 、RT (b) (i) 塩化オキサリル、DMF (cat.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、(ii)  $\text{Ar-NH}_2$ 、 $\text{Et}_3\text{N}$ 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (c) Lawesson 試薬、トルエン、還流; (d) ヒドラジン、 $\text{EtOH}$ および $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (e) オルトギ酸トリエチル、 $\text{HCO}_2\text{H}$ ; 任意工程 (f) スズキカップリング;  $\text{R} = \text{Br}$ または $\text{I}$ であ

50

るとき： $R = B(OR)_2$ 、 $2M Na_2CO_3$ 、 $PdCl_2(dppf)$ 、 $DMF$ ； $R = B(OH)_2$ であるとき： $Ar-X$ （ここで、 $X = Br, I, OTf$ ）、 $2M Na_2CO_3$ 、 $PdCl_2(dppf)$ 、 $DMF$   
 （実施例106）

【0477】

【化189】



10

3-[4-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-イソキサゾール-5-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-ボロン酸(158)

【0478】

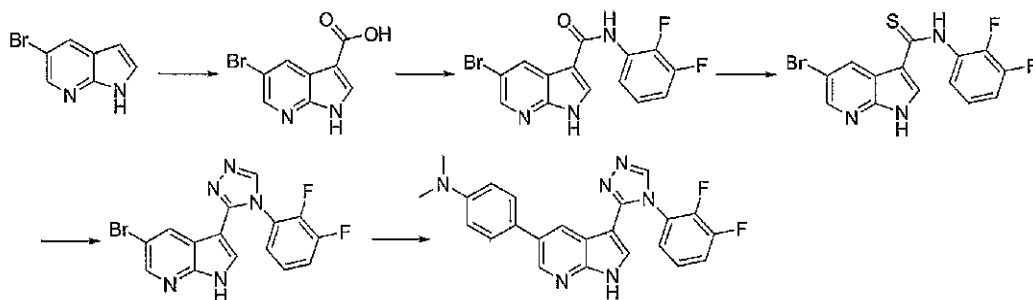
【数81】

$^1H$  NMR (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 12.32 (s, 1H),  
 8.85 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.13 (s, 2H),  
 7.64 (d, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.28 (m, 1H).  
 LC/MS: Rt 2.8 分間.; m/z 341.9 (M+H), 340.1 (M-H).

20

【0479】

【化190】

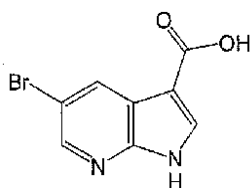


30

（実施例107）

【0480】

【化191】



40

5-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸

5-ブロモ-7-アザインドール(2.0g、10.1mmol)のDCM(50mL)溶液に、 $AlCl_3$ (6.8g、51.0mmol)を加えた。その懸濁液を、室温で、10分間攪拌し、そして塩化トリクロロアセチル(2.8g、15.40mmol)をゆっくりと加えた。その混合物を、室温で、一晚攪拌し、次いで、氷水に注いだ。この水溶液をDCMで3回抽出し、有機層を合わせ、そして蒸発させた。その粗固形物をTHF

50

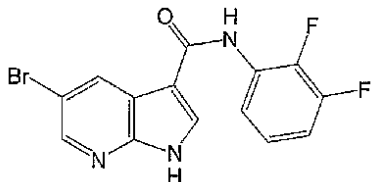
(50 mL) に溶解し、そして室温で、6 時間にわたって、水 (25 mL) およびトリエチルアミン (5 mL) で処理した。次いで、蒸発させて溶媒を除去し、得られた固形物を 1 N HCl 溶液に注いだ。その粗生成物を濾過により集め、そして水で洗浄した。ポンプで一晩乾燥した後、白色固形物を得た (2.4 g、9.96 mmol)。MS (ES+) : m/e = 241.0 (M+H) ; LC : 2.7 分間。

【0481】

(実施例 108)

【0482】

【化 192】



10

5 - ブロモ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボン酸 ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - アミド

5 - ブロモ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボン酸 ( 950 mg、3.94 mmol ) の DCM ( 20 mL ) および DMF ( 0.1 mL ) 懸濁液に、塩化オキサリル ( 600 mg、4.72 mmol ) をゆっくりと加えた。その混合物を、室温で、1 時間撹拌した。次いで、この懸濁液に、2 , 3 - ジフルオロフェニルアミン ( 610 mg、4.72 mmol ) およびトリエチルアミン ( 800 mg、7.91 mmol ) の DCM ( 5 mL ) 溶液を加えた。その反応物を、室温で、2 時間保持した。次いで、溶媒を蒸発させ、その残渣を水で洗浄し、そして直接使用するために乾燥した。MS ( ES+ ) : m/e = 352 ( M+H ) ; LC : 3.5 分間。

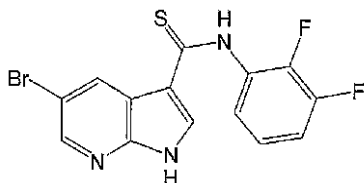
20

【0483】

(実施例 109)

【0484】

【化 193】



30

5 - ブロモ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボチオ酸 ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - アミド

5 - ブロモ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボン酸 ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - アミド ( 300 mg、0.85 mmol ) のトルエン ( 6 mL ) 溶液に、Lawesson 試薬 ( 210 mg、0.52 mmol ) を加えた。その懸濁液を、還流下に、14 時間加熱した。蒸発させて溶媒を除去し、その残渣を、次の反応のために、ポンプで乾燥した。MS ( ES+ ) : m/e = 368 ( M+H ) ; LC : 3.6 分間。

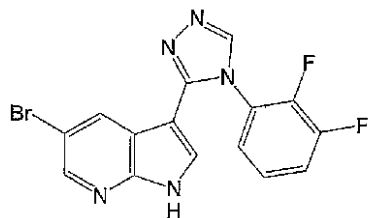
40

【0485】

(実施例 110)

【0486】

## 【化 1 9 4】



5 - ブロモ - 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 4 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン

上で得た粗製物質を、エタノール ( 5 m L ) および D C M ( 5 m L ) の共溶媒に溶解した。室温で、ヒドラジン ( 2 m L ) を加えた。その溶液を、室温で、4 時間攪拌し、そして蒸発させた。その残渣を N a H C O <sub>3</sub> 水溶液に注ぎ、濾過し、水で洗浄し、そして乾燥した。その粗生成物をオルトギ酸トリエチル ( 5 m L ) に溶解した。この溶液に、0 で、H C O O H ( 1 m L ) を加えた。その反応物を室温まで温め、そして一晩そのままにした。蒸発させて溶媒を除去し、その残渣を酢酸エチル ( 5 0 m L ) に吸収させ、そして N a H C O <sub>3</sub> 水溶液で洗浄した。N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥した後、溶媒を蒸発させて、黄色固形物 ( 1 2 0 m g 、 0 . 3 2 m m o l ) として、所望のトリアゾールを得た。

10

## 【 0 4 8 7 】

## 【 数 8 2 】

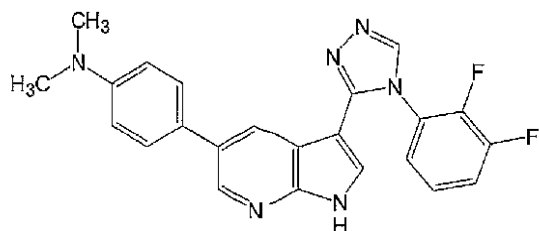
<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) δ: 12.32 ( s, 1H ),  
8.86 ( s, 1H ), 8.62 ( d, 1H ), 8.42 ( d, 1H ), 7.75 ( q, 1H ),  
7.57 ( t, 1H ), 7.46 ( m, 1H ), 7.07 ( d, 1H )  
LC/MS: R<sub>t</sub> 2.8 分間 ; m/e 377.1 ( M+H ).

20

## ( 実施例 1 1 1 )

## 【 0 4 8 8 】

## 【 化 1 9 5 】



30

( 4 - { 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 4 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } - フェニル ) - ジメチル - アミン ( 1 0 6 )

方法 D で記述したスズキ手順を使用することにより、上で得た粗生成物 ( 5 0 m g 、 0 . 1 3 m m o l ) を、( 4 - { 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 4 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } - フェニル ) - ジメチル - アミン ( 1 9 m g 、 0 . 0 5 m m o l ) に変換した。

40

## 【 0 4 8 9 】

## 【数 8 3】

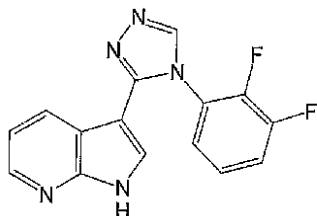
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.15 (s, 1H),  
 8.91 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.76 (m, 1H),  
 7.62 (m, 3H), 7.48 (m, 1H), 7.08 (m, br, 3H), 3.04 (s,  
 6H), 2.33 (s, 3H). LC/MS: Rt 2.2 分間 .; m/e 417.3  
 (M+H), 415.3 (M-H).

( 実施例 1 1 2 )

【 0 4 9 0 】

10

【 化 1 9 6 】



3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 4 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール -  
 3 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 1 0 7 )

20

【 0 4 9 1 】

【数 8 4】

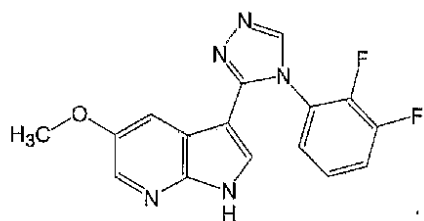
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.12 (s, 1H),  
 8.90 (s, 1H), 8.45 (dd, 1H), 8.35 (dd, 1H), 7.75 (m,  
 1H), 7.58 (t, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.04  
 (s, 1H). LC/MS: Rt 2.06 分間 .; m/e 298.2 (M+H),  
 296.2 (M-H).

( 実施例 1 1 3 )

30

【 0 4 9 2 】

【 化 1 9 7 】



3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 4 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール -  
 3 - イル ] - 5 - メトキシ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 1 0 8 )

40

【 0 4 9 3 】

【数 8 5】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.97 (s, 1H),  
 8.85 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.74 (m, 1H),  
 7.58 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 3.87 (s, 3H).  
 LC/MS: Rt 2.35 分間 .; m/e 328 (M+H), 326 (M-H).

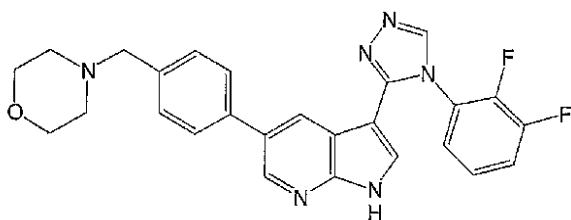
( 実施例 1 1 4 )

50



【 0 4 9 4 】

【 化 1 9 8 】



3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 4 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イル ] - 5 - ( 4 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 1 0 9 ) 10

【 0 4 9 5 】

【 数 8 6 】

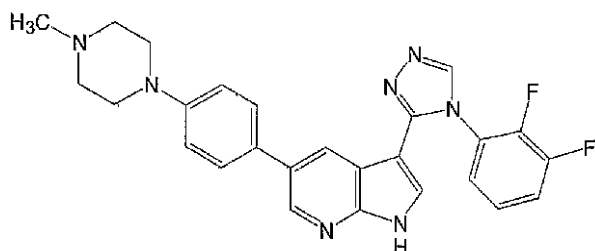
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.20 (s, 1H), 9.82 (brs, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.77 (m, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.45 (d, 2H), 3.97 (d, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.35 (2H, 水で補った), 3.17 (br, 2H), 2.28 (s, 3H). LC/MS: Rt 1.80 分間 .; m/e 473.3 (M+H), 471.4 (M-H).

20

( 実施例 1 1 5 )

【 0 4 9 6 】

【 化 1 9 9 】



30

3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 4 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イル ] - 5 - [ 4 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - フェニル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 1 1 0 )

【 0 4 9 7 】

【 数 8 7 】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.11 (s, 1H), 9.64 (br, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.76 (q, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.04 (d, 1H), 3.94 (d, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.20 (q, 2H), 3.04 (t, 2H), 2.89 (d, 3H), 2.33 (s, 3.8H). LC/MS: Rt 1.8分間 .; m/e 472.3 (M+H), 470.4 (M-H).

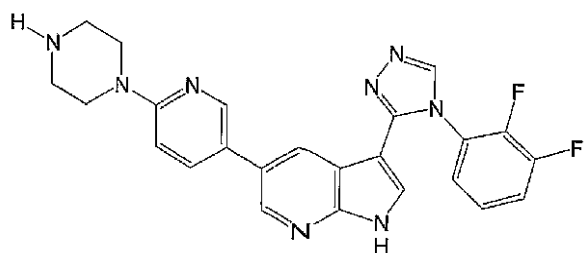
40

( 実施例 1 1 6 )

50

【 0 4 9 8 】

【 数 2 0 0 】



10

3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 4 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イル ] - 5 - ( 6 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 1 1 1 )

【 0 4 9 9 】

【 数 8 8 】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.81 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.55 (q, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.93 (dd, 1H), 3.45 (m, 8H), 2.35 (s, 8H).

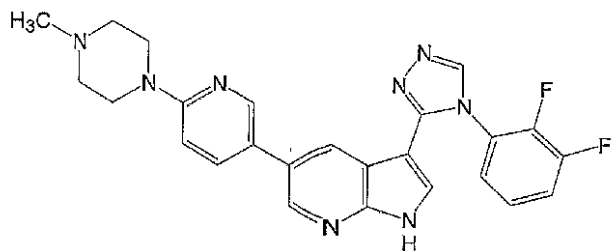
20

LC/MS:  $R_t$  1.5分間 .;  $m/e$  459.3 (M+H), 457.4 (M-H).

( 実施例 1 1 7 )

【 0 5 0 0 】

【 化 2 0 1 】



30

3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 4 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イル ] - 5 - [ 6 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - ピリジン - 3 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] - ピリジン ( 1 1 2 )

【 0 5 0 1 】

【 数 8 9 】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.15 (s, 1H), 9.62 (br, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.35-3.00 (mbr, 8H), 2.68 (br, 3H), 2.30 (s, 2.1H).

LC/MS:  $R_t$  1.6分間 .;  $m/e$  473.3 (M+H), 471.4 (M-H).

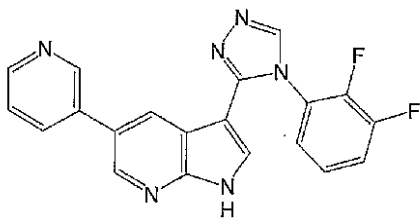
40

( 実施例 1 1 8 )

【 0 5 0 2 】

50

## 【化 2 0 2】



3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 4 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イル ] - 5 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 1 1 3 )  
【 0 5 0 3 】

10

## 【数 9 0】

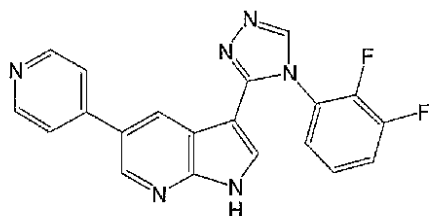
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.35 (s, 1H),  
9.21 (d, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.80 (m, 3H), 8.68 (d, 1H),  
7.95 (dd, 1H), 7.76 (q, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.49 (m,  
1H), 7.14 (d, 1H), 2.32 (s, 4H). LC/MS: Rt 1.6  
分間 .; m/e 375.2 (M+H), 373.2 (M-H).

( 実施例 1 1 9 )

## 【 0 5 0 4 】

20

## 【化 2 0 3】



3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 4 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イル ] - 5 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 1 1 4 )  
【 0 5 0 5 】

30

## 【数 9 1】

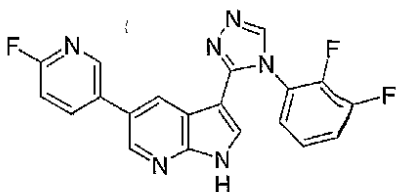
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.49 (s, 1H),  
8.98 (s, 2H), 8.92 (m, 3H), 8.41 (d, 2H), 7.75 (q,  
1H), 7.60 (t, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.19 (d, 1H), 2.31  
(s, 3.5H). LC/MS: Rt 1.5分間 .; m/e 375.2 (M+H),  
373.2 (M-H).

( 実施例 1 2 0 )

40

## 【 0 5 0 6 】

## 【化 2 0 4】



黄色固形物 ( 収率 7 5 % ) として、3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 4

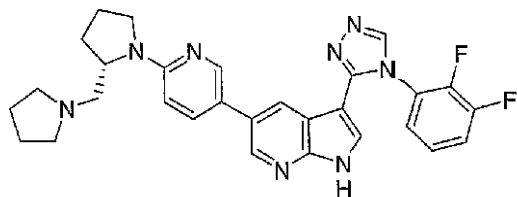
50

H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イル ] - 5 - ( 6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] - ピリジンを得た。MS : m / e 393.3 ( M + 1 ) ; LC : Rt 2.7 分間

( 実施例 1 2 1 )

【 0 5 0 7 】

【 化 2 0 5 】



10

3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 4 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イル ] - 5 - [ 6 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - ピリジン - 3 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 1 1 5 )

【 0 5 0 8 】

【 数 9 2 】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.81 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.57 (d, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.17 (br, 2H), 2.65-2.55

20

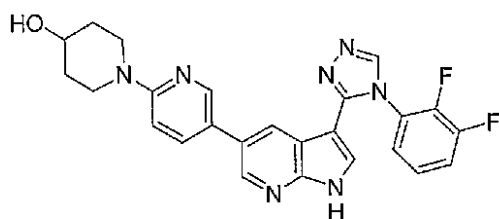
( DMSOで補った, 4H), 2.10-1.90 ( 錯体, 4H), 1.70

(m, 4H). LC/MS: Rt 2.00分間 .; m/e 527.30 (M+H).

( 実施例 1 2 2 )

【 0 5 0 9 】

【 化 2 0 6 】



30

5' - { 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 4 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2' ] ビ - ピリジニル - 4 - オール ( 1 1 6 )

【 0 5 1 0 】

【 数 9 3 】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.10 (br, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.68 (br, 1H), 4.06 (d, br, 2H), 3.73 (m, br, 2H), 3.14 (t, 2H), 1.81 (d, br, 2H), 1.39 (dt, br, 2H). LC/MS: Rt 1.80分間 .; m/e 474.30 (M+H).

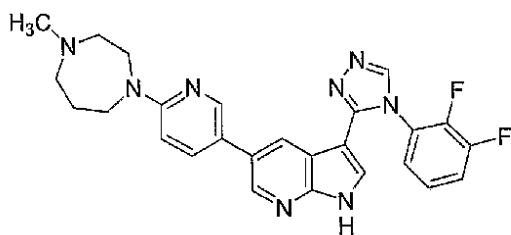
40

50

(実施例 1 2 3)

【0 5 1 1】

【化 2 0 7】



10

3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 4 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イル ] - 5 - [ 6 - ( 4 - メチル - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イル ) - ピリジン - 3 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] - ピリジン ( 1 1 7 )

【0 5 1 2】

【数 9 4】

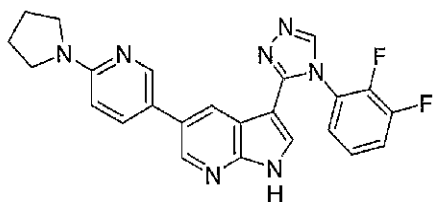
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.09 (s, 1H),  
8.86 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.40 (d, 1H),  
7.81 (dd, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.46 (m,  
1H), 7.04 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 3.79 (dd, 2H), 3.65  
(t, 2H), 2.63 (dd, 2H), 2.48 (DMSOで補った, 2H),  
2.27 (s, 3H), 1.92 (m, 2H). LC/MS:  $R_t$  1.40 分間 .;  
 $m/e$  487.40 (M+H).

20

(実施例 1 2 4)

【0 5 1 3】

【化 2 0 8】



30

3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 4 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イル ] - 5 - ( 6 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 1 1 8 )

【0 5 1 4】

【数 9 5】

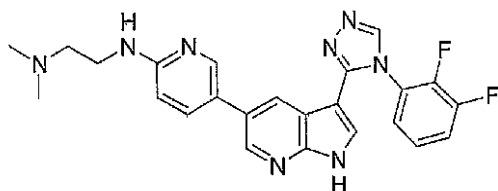
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.09 (s, 1H),  
8.86 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.39 (d, 1H),  
7.81 (dd, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.47 (m,  
1H), 7.04 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 3.44 (tbr, 4H), 1.97  
(tbr, 4H). LC/MS:  $R_t$  2.0分間 .;  $m/e$  444.3 (M+H).

40

(実施例 1 2 5)

【0 5 1 5】

## 【化 2 0 9】



N' - ( 5 - { 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 4 H - [ 1 , 2 , 4 ]  
 トリアゾール - 3 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } - ピリジ  
 ン - 2 - イル ) - N , N - ジメチル - エタン - 1 , 2 - ジアミン ( 1 1 9 )

10

## 【 0 5 1 6】

## 【数 9 6】

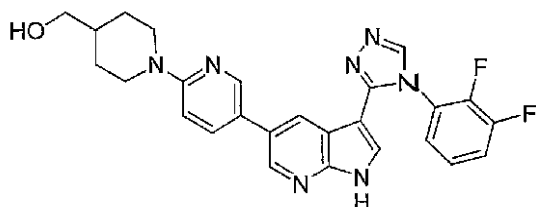
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 12.17 (s, 1H),  
 9.72 (br, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.59 (d, 2H), 8.40 (d,  
 1H), 8.00 (d, 1H), 7.76 (q, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.48  
 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 3.73 (t, 2H),  
 3.33 (t, 2H), 2.88 (s, 6H). LC/MS: Rt 1.3分間 .;  
 m/e 461.3 (M+H).

20

## ( 実施例 1 2 6 )

## 【 0 5 1 7】

## 【化 2 1 0】



30

( 5 ' - { 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 4 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリ  
 アゾール - 3 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } - 3 , 4 , 5  
 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ビ - ピリジニル - 4 - イル ) - メタノール ( 1  
 2 0 )

## 【 0 5 1 8】

## 【数 9 7】

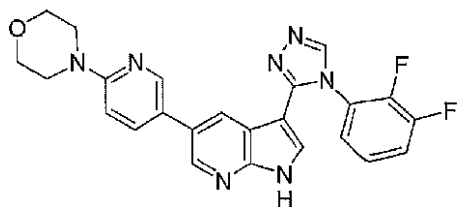
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 12.20 (s, 1H),  
 8.90 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.37 (d, 1H),  
 8.12 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.49 (m,  
 1H), 7.32 (br, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.34 (m, 3H), 3.31  
 (d, 1H), 3.08 (m, 2H), 1.80 (d, br, 2H), 1.74 (br, 1H),  
 1.30 (m, 2H). LC/MS: Rt 1.90 分間 .; m/e 488.3  
 (M+H).

40

## ( 実施例 1 2 7 )

## 【 0 5 1 9】

## 【化 2 1 1】



3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 4 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イル ] - 5 - ( 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 1 2 1 ) 10

## 【 0 5 2 0 】

## 【数 9 8】

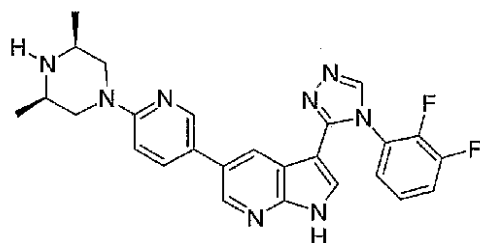
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.20 (s, 1H),  
8.90 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.43 (d, 1H),  
8.13 (dd, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.48 (m,  
1H), 7.21 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 3.77 (t, 4H), 3.60 (t,  
4H). LC/MS: Rt 2.00 分間 .; m/e 460.3 (M+H).

20

## ( 実施例 1 2 8 )

## 【 0 5 2 1 】

## 【化 2 1 2】



30

3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 4 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イル ] - 5 - [ 6 - ( 3 , 5 - ジメチル - ピペラジン - 1 - イル ) - ピリジン - 3 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 1 2 2 )

## 【 0 5 2 2 】

## 【数 9 9】

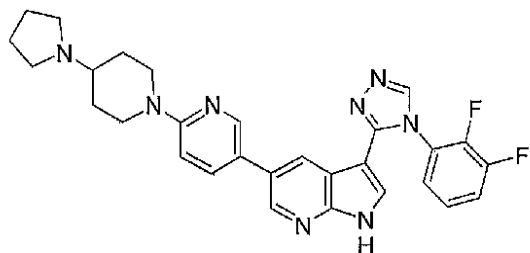
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.20 (s, 1H),  
9.12 (br, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.56 (d,  
1H), 8.50 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.59  
(dd, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.08 (d, 1H),  
4.54 (d, 2H), 3.38 (br, 2H), 2.85 (dd, 2H), 1.31 (d,  
6H). LC/MS: Rt 1.70 分間 .; m/e 487.3 (M+H).

40

## ( 実施例 1 2 9 )

## 【 0 5 2 3 】

## 【化 2 1 3】



5' - { 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 4 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ビピリジニル ( 1 2 3 )

## 【 0 5 2 4 】

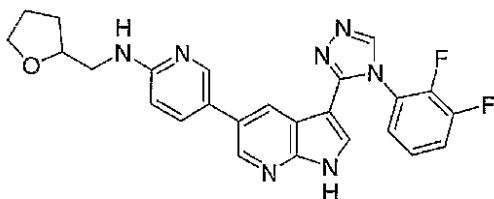
## 【数 1 0 0】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.16 (s, 1H), 9.53 (br, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.4 (d, 2H), 3.55 (m, br, 2H), 3.43 (m, 1H), 3.11 (m, br, 2H), 2.92 (t, 2H), 2.14 (d, 2H), 2.05 (m, br, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.59 (m, 2H). LC/MS: Rt 1.40 分間 .; m/e 527.3 (M+H).

## ( 実施例 1 3 0 )

## 【 0 5 2 5 】

## 【化 2 1 4】



( 5 - { 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 4 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } - ピリジン - 2 - イル ) - ( テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル ) - アミン ( 1 2 4 )

## 【 0 5 2 6 】

## 【数 1 0 1】

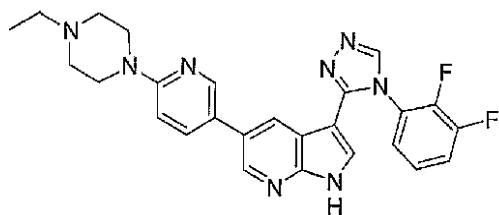
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.22 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.61 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.18 (d, br, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.14 (d, br, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.70 (dd, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.42 (dd, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.61 (m, 1H). LC/MS: Rt 1.90 分間 .; m/e 474.3 (M+H).



(実施例 131)

【0527】

【化215】



10

3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 4 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イル ] - 5 - [ 6 - ( 4 - エチル - ピペラジン - 1 - イル ) - ピリジン - 3 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - ピリジン ( 125 )

【0528】

【数102】

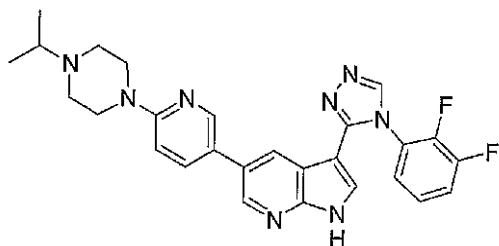
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.17 (s, 1H), 9.62 (br, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.50 (d, br, 2H), 3.61 (d, br, 2H), 3.21 (m, br, 4H), 3.09 (q, 2H), 1.27 (t, 3H). LC/MS: Rt 1.7 分間 .; m/z 487.3 (M+H), 485.4 (M-H)

20

(実施例 132)

【0529】

【化216】



30

3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 4 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イル ] - 5 - [ 6 - ( 4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル ) - ピリジン - 3 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 126 )

【0530】

【数103】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.16 (s, 1H), 9.45 (br, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 9.57 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.53 (d, br, 2H), 3.57 (d, br, 2H), 3.16 (m, 5H), 1.30 (d, 6H). LC/MS: Rt 1.70 分間 .; m/z 501.3 (M+H), 499.4 (M-H).

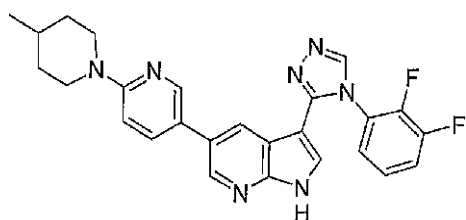
40

(実施例 133)

50

【 0 5 3 1 】

【 化 2 1 7 】



5' - { 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 4 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } - 4 - メチル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロフラン - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ビピリジニル ( 1 2 7 )

【 0 5 3 2 】

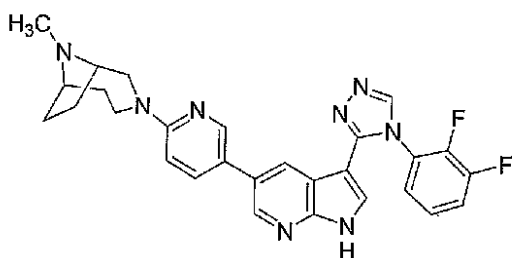
【 数 1 0 4 】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.21 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.15 (d, br, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.32 (d, br, 1H), 7.08 (d, 1H), 4.27 (d, br, 2H), 3.09 (t, br, 2H), 1.76 (d, br, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.21 (m, 2H), 0.93 (d, 3H). LC/MS: Rt 2.30 分間.; m/z 472.3 (M+H), 470.4 (M-H)

( 実施例 1 3 4 )

【 0 5 3 3 】

【 化 2 1 8 】



3 - ( 5 - { 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 4 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } - ピリジン - 2 - イル ) - 9 - メチル - 3 , 9 - ジアザ - ビシクロ [ 4 . 2 . 1 ] ノナン ( 1 2 8 )

【 0 5 3 4 】

【 数 1 0 5 】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.13 (s, 1H), 9.75 (br, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 4.47 (d, br, 2H), 4.10 (br, 1H), 3.98 (m, br, 2H), 3.65 (dd, br, 1H), 2.87 (d, 3H), 2.42-1.90 (錯体, 8H). LC/MS: Rt 1.60 分間.; 513.3 (M+H), 511.4 (M-H).

( 実施例 1 3 5 )

【 0 5 3 5 】

10

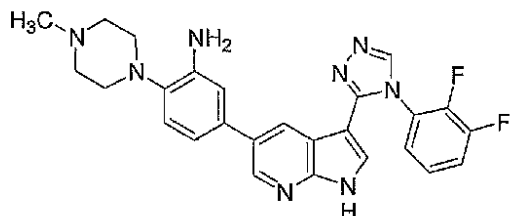
20

30

40

50

## 【化 2 1 9】



5 - { 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 4 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } - 2 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - フェニルアミン ( 1 2 9 ) 10

## 【 0 5 3 6 】

## 【数 1 0 6】

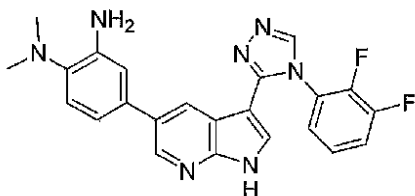
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.12 (s, 1H), 9.88 (br, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 3.56 (d, br, 2H), 3.30 (m, 4H), 2.97 (t, 2H), 2.50 (s, 3H). LC/MS: Rt 1.70 分間.; m/e 487.3 (M+H).

20

( 実施例 1 3 6 )

## 【 0 5 3 7 】

## 【化 2 2 0】



30

4 - { 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 4 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } -  $\text{N}^1$  ,  $\text{N}^1$  - ジメチル - ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン ( 1 3 0 )

## 【 0 5 3 8 】

## 【数 1 0 7】

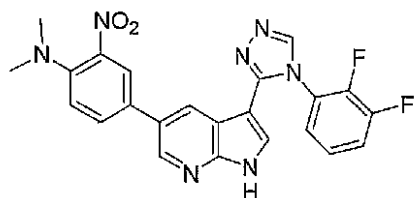
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.18 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 3.01 (s, 6H). LC/MS: Rt 1.90 分間.; m/e 432.3 (M+H).

40

( 実施例 1 3 7 )

## 【 0 5 3 9 】

## 【化 2 2 1】



( 4 - { 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 4 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } - 2 - ニトロ - フェニル ) - ジメチル - アミン ( 1 3 1 )

10

## 【 0 5 4 0 】

## 【数 1 0 8】

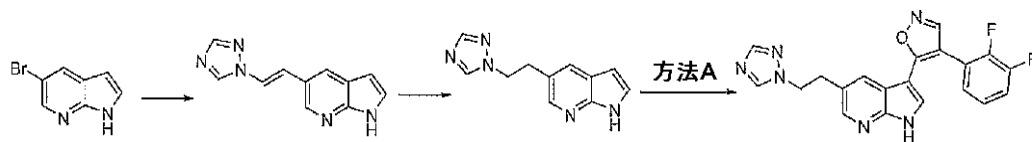
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.17 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 2.89 (s, 6H). LC/MS: Rt 3.30 分間.; m/e 462.3 (M+H).

一般方法 H :

20

## 【 0 5 4 1 】

## 【化 2 2 2】

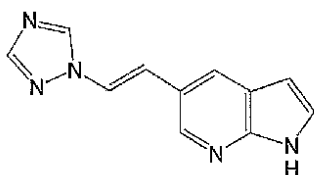


( 実施例 1 3 8 )

## 【 0 5 4 2 】

## 【化 2 2 2 - 1】

30



5 - ( 2 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 1 - イル - ビニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン

5 - ブロモ - アザインドール ( 1 g、5 . 1 m m o l )、1 - ビニルトリアゾール ( 6 0 0 m g、6 . 3 m m o l ) およびトリエチルアミン ( 5 m L ) の混合物を、D M F ( 2 5 m L ) に溶解した。その溶液を  $\text{N}_2$  ガスで処理し、そして  $\text{PdCl}_2$  ( d p p f ) ( 2 5 0 m g、0 . 3 m m o l ) を加えた。その反応物を、撹拌しつつ、1 2 0 で、1 6 時間加熱し、そして真空下にて蒸発させた。その残渣である D M F 溶液を水に注ぎ、濾過し、固形物エーテルで洗浄した。ポンプで一晩乾燥した後、その粗固形物を次の反応に直接使用した ( 8 0 0 m g、3 . 8 m m o l )。MS ( E S + ) : m / e = 2 1 2 . 1 ( M + H ) ; LC : 2 . 2 分間。

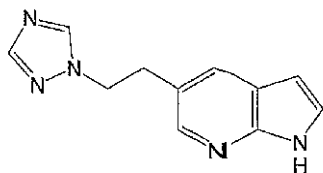
40

## 【 0 5 4 3 】

( 実施例 1 3 9 )

## 【 0 5 4 4 】

## 【化 2 2 3】



5 - ( 2 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 1 - イル - エチル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン

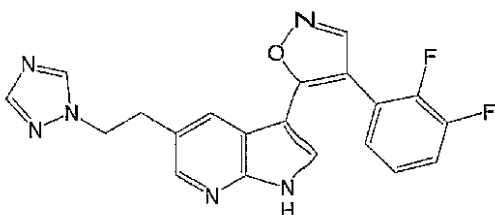
上で得た粗製物質 ( 3 0 0 m g 、 1 . 4 2 m m o l ) を、M e O H ( 1 5 m L ) に溶解した。その溶液を、P d / C ( 1 0 % 、 5 0 m g ) の存在下にて、4 時間 にわたって、水素バルーンで処理した。セライトで濾過することにより触媒を濾過し、溶媒を蒸発させ、その残渣 ( 2 0 0 m g 、 0 . 9 4 m m o l ) を、次の使用のために、ポンプで乾燥した。MS ( E S + ) : m / e = 2 1 4 . 1 ( M + H ) ; L C : 0 . 5 分間。

## 【 0 5 4 5 】

( 実施例 1 4 0 )

## 【 0 5 4 6 】

## 【化 2 2 4】



20

3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 5 - ( 2 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 1 - イル - エチル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 1 3 2 )

方法 A を使用して、上で得た粗生成物 ( 2 0 0 m g 、 0 . 9 4 m m o l ) を、3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 5 - ( 2 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 1 - イル - エチル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 1 0 8 m g 、 0 . 2 7 m m o l ) に変換した。

## 【 0 5 4 7 】

## 【数 1 0 9】

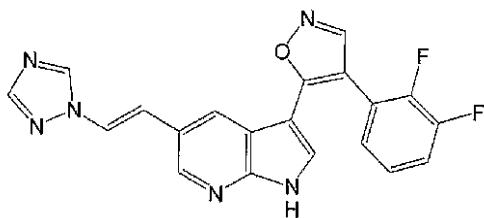
$^1\text{H}$  NMR ( 500 MHz, DMSO- $d_6$  )  $\delta$ : 12.28 ( s, 1H ), 8.84 ( s, 1H ), 8.29 ( s, 1H ), 8.05 ( d, J = 2 Hz, 1H ), 7.95 ( s, 1H ), 7.69 ( d, overlap, 2H ), 7.52 ( m, 1H ), 7.31 ( m, 2H ), 4.40 ( t, J = 7.25 Hz, 2H ), 3.17 ( t, J = 7.25 Hz, 2H ). LC/MS: Rt 3.1 分間 . ; 393 ( M+H ), 391.1 ( M-H ).

40

( 実施例 1 4 1 )

## 【 0 5 4 8 】

## 【化 2 2 5】



3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 5 - ( 2 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 1 - イル - ビニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 1 3 3 ) 10

## 【 0 5 4 9 】

## 【 数 1 1 0 】

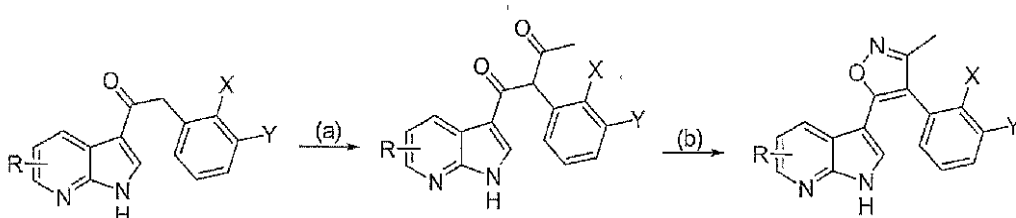
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.48 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.35 (m, オーバーラップ, 2H). LC/MS:  $R_t$  3.4 分間.;  $m/e$  390.9 (M+H), 389.1 (M-H).

20

一般方法 I :

## 【 0 5 5 0 】

## 【 化 2 2 6 】



30

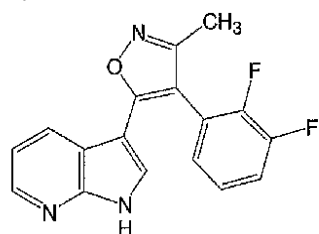
試薬および条件: (a) (i) LHMDS、THF、-78、(ii) 塩化アセチル (b) ヒドロキシルアミン塩酸塩、EtOH、還流。

## 【 0 5 5 1 】

( 実施例 1 4 2 )

## 【 0 5 5 2 】

## 【 化 2 2 7 】



40

3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 1 3 4 )

2 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - エタノン ( 2 0 0 m g 、 0 . 7 3 m m o l ) の乾燥 THF ( 5 m L ) 溶液に、-78 で、LHMDS ( THF 中で 1 . 0 M 、 2 . 2 m L 、 2 . 2 m m o l ) を加えた。その混合物を、この温度で、1 . 5 時間攪拌し、そして塩化アセチル ( 1 7 0 m g 、 2 . 2 m m o l ) を加えた。この反応物を室温まで温め、さらに 2 時間攪拌を継続し 50

た。次いで、その溶液を酢酸エチルで希釈し、そして1N HClで洗浄した。蒸発させた後、その粗生成物をフラッシュカラムで精製して、所望生成物を得、これを、エタノール(10 mL)中で、還流下にて、4時間にわたって、NH<sub>2</sub>OH・HCl(100 mg、1.44 mmol)で処理して、白色固形物として、3-[4-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-3-メチル-イソキサゾール-5-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(45 mg、0.14 mmol)を得た。

【0553】

【数111】

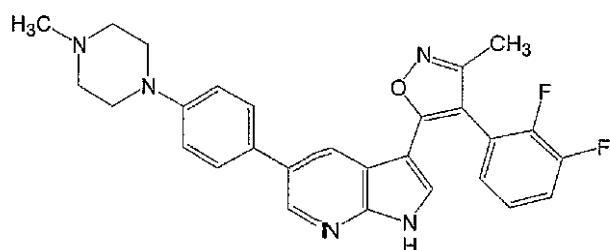
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.29 (s, 1H),  
8.33 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.35 (m, 2H),  
7.16 (dd, 1H), 2.20 (s, 3H). LC/MS: Rt 3.3 分間.;  
m/e 312.1 (M+H), 310.1 (M-H).

10

(実施例143)

【0554】

【化228】



20

3-[4-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-3-メチル-イソキサゾール-5-イル]-5-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(135)

【0555】

【数112】

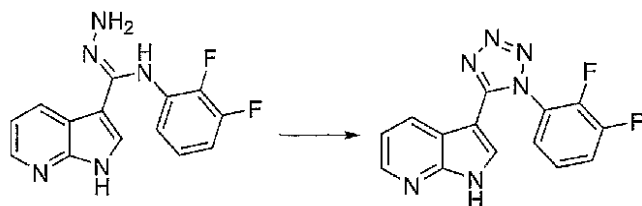
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.40 (s, 1H),  
9.58 (br, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.69 (s,  
1H), 7.59 (br, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.12  
(d, 2H), 3.94 (d, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.02  
(m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.31 (s, 4H), 2.21 (s, 3H).  
LC/MS: Rt 2.4 分間.; 486.3 (M+H), 484.4 (M-H).

30

一般方法J:

【0556】

【化229】



40

(実施例144)

3-[1-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-1H-テトラゾール-5-イル]-1

50

H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン (11)

N - (2, 3 - ジフルオロ - フェニル) - N' - アミノ - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - カルボキサミジン (これは、方法 G で記述した手順を使用することにより、調製した) (20 mg、0.07 mmol) を、2N HCl (2 mL) に溶解した。0 で、NaNO<sub>2</sub> (6 mg) の水 (1 mL) 溶液を加えた。その混合物を、0 で、30 分間攪拌し、そして 6N NaOH で中和した。濾過により沈殿物を集め、その粗生成物を HPLC で精製して、白色固形物 (12 mg、0.04 mmol) を得た。

【0557】

【数113】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.47 (s, 1H),

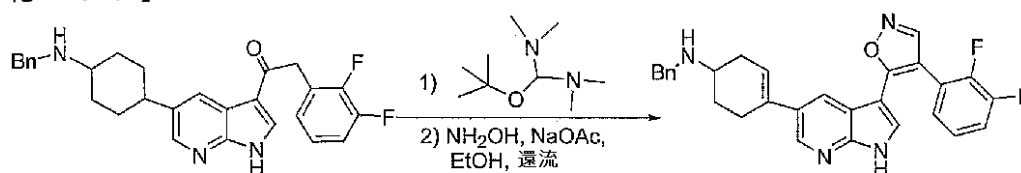
10

8.49 (dd, 1H), 8.40 (dd, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H).

LC/MS: Rt 3.00 分間.; m/e 299 (M+H), 297.1 (M-H).

【0558】

【化230】

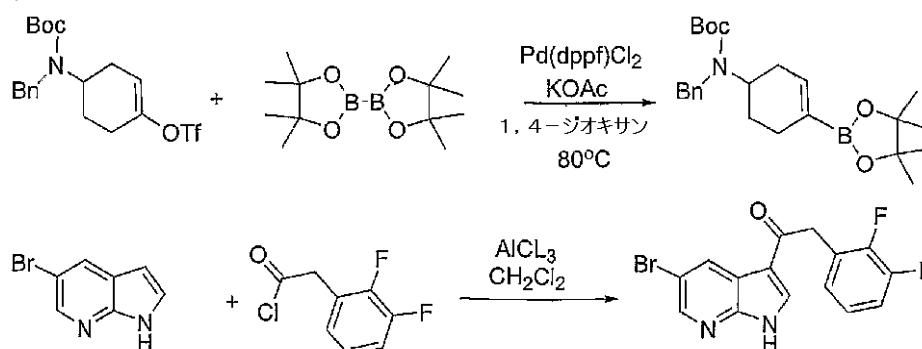


20

(ベンジル - (4 - {3 - [4 - (2, 3 - ジフルオロ - フェニル) - イソキサゾール - 5 - イル] - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル} - シクロヘキサ - 3 - エニル) - アミン (11) の調製)

【0559】

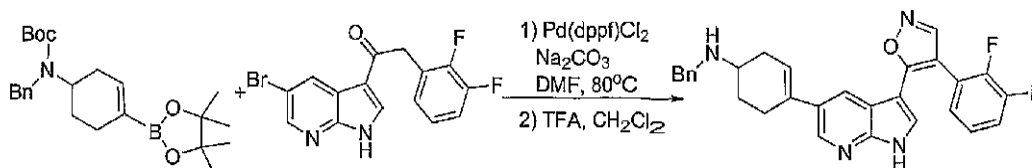
【化231】



30

【0560】

【化232】



40

(ベンジル - (4 - {3 - [4 - (2, 3 - ジフルオロ - フェニル) - イソキサゾール - 5 - イル] - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル} - シクロヘキサ - 3 - エニル) - アミン、実施例 127 (136) の調製)

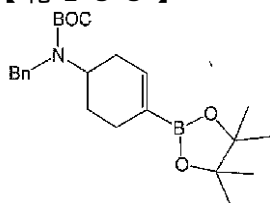
(実施例 145)

50



【 0 5 6 1 】

【 化 2 3 3 】



工程 A :

ベンジル - [ 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - シクロヘキサ - 3 - エニル ] - カルバミン酸第三級ブチルエステル 10

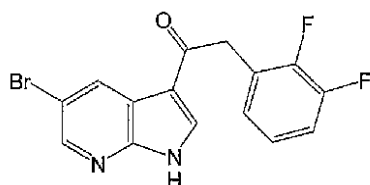
ジオキサン ( 2 0 m L ) 中のトリフルオロメタンスルホン酸 4 - [ ベンジル ( 第三級ブトキシカルボニル ) アミノ ] シクロヘキサニル ( 1 . 6 6 g 、 3 . 8 1 m m o l 、 これは、 Tetrahedron 53 ( 1 9 9 7 ) 1 3 9 1 - 1 4 0 2 に従って、調製した ) 、ビス ( ピナコラト ) ジボロン ( 1 . 0 6 g 、 4 . 1 7 m m o l ) 、 K O A c ( 1 . 1 1 g 、 1 1 . 3 m m o l ) および P d C l <sub>2</sub> ( d p p f ) ( 1 5 5 m g 、 0 . 1 9 m m o l ) の混合物を、室温で、N<sub>2</sub> 下に、8 0 で、1 5 時間脱気し、次いで、濃縮した。その残渣を E t O A c に溶解し、そして水で洗浄した。フラッシュクロマトグラフィー ( F C ) ( ヘキサン / E t O A c 5 0 : 2 ~ 5 0 : 5 ) で精製すると、収率 6 6 . 1 % で、表題生成物 ( 1 . 0 4 g ) が得られた。F I A - M S : m / e = 4 1 4 . 3 ( M + 1 ) 。 20

【 0 5 6 2 】

( 実施例 1 4 6 )

【 0 5 6 3 】

【 化 2 3 4 】



30

工程 B :

1 - ( 5 - ブロモ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - 2 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - エタノン

5 - ブロモ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 8 . 0 g 、 4 0 . 6 m m o l ) および A l C l <sub>3</sub> ( 4 6 g 、 3 4 5 m m o l ) の C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 1 0 0 m L ) 懸濁液に、0 で、C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 1 5 0 m L ) 中の 2 , 3 - ジフルオロフェニル塩化アセチル ( 5 8 . 1 m m o l ) を加えた。この添加後、冷却浴を除去し、その反応混合物を、室温で、1 . 5 時間撹拌した。その反応物を氷浴で冷却し、その温度を 3 0 未満で維持しつつ、この反応混合物に、メタノール ( 1 0 0 m l ) を加えた。この反応混合物を蒸発させ、その残渣を水に懸濁した。真空濾過により固形物を集め、水およびヘキサンで洗浄して、収率 9 8 % で、表題化合物 ( 1 4 . 0 3 g ) を得た。 40

【 0 5 6 4 】

【 数 1 1 4 】

<sup>1</sup>H-NMR ( 5 0 0 M H Z , C D C l <sub>3</sub> ) : 1 0 . 9 3 ( b r . s , 1 H ) ,

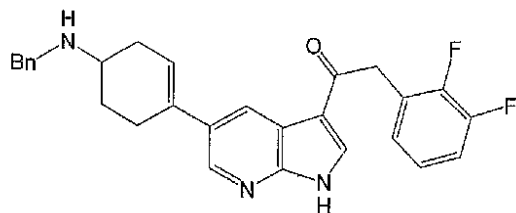
8 . 9 5 ( s , 1 H ) , 8 . 3 9 ( s , 1 H ) , 8 . 1 0 ( s , 1 H ) , 7 . 0 1 ( m , 3 H ) ,

4 . 1 6 ( s , 2 H ) .

( 実施例 1 4 7 )

【 0 5 6 5 】

## 【化 2 3 5】



## 工程 C :

1 - [ 5 - ( 4 - ベンジルアミノ - シクロヘキシル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] - 2 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - エタノン 10

DMF ( 15 mL ) 中のベンジル - [ 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] - ジオキサ - ボロラン - 2 - イル ) - シクロヘキサ - 3 - エニル ] - カルバミン酸第三級ブチルエステル ( 820 mg、1.98 mmol、a ) から得た ) および 1 - ( 5 - ブロモ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - 2 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - エタノン ( 702 mg、2.0 mmol、b ) から得た )、Pd ( dppf ) Cl<sub>2</sub> ( 163 mg、0.2 mmol )、2.0 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 ( 2 mL、4 mmol ) の混合物を脱気し、そして 80 °C で、N<sub>2</sub> 下にて、3 日間加熱した。この混合物を濃縮した。

## 【 0 5 6 6 】

20

その残渣を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> に懸濁し、飽和 NH<sub>4</sub>Cl で洗浄した。フラッシュクロマトグラフィーで精製すると、ベンジル - ( 4 - { 3 - [ ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } - シクロヘキサ - 3 - エニル ) - カルバミン酸第三級ブチルエステル ( 545 mg ) が得られた。FIA - MS m/e = 558.3 ( M + H )、556.3 ( M - H )。

## 【 0 5 6 7 】

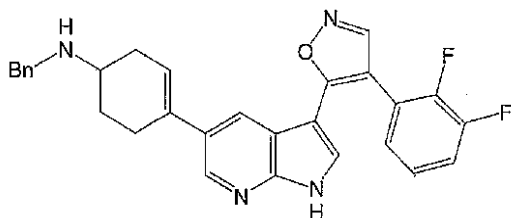
上記カルバミン酸第三級ブチルエステルの溶液 ( 306 mg、0.54 mmol ) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 1 mL ) に溶解し、1 時間にわたって、TFA ( 3 mL ) で処理した。その反応物を蒸発させ、その固形残渣をエーテルおよびヘキサンで倍散し、そして濾過して、白色固形物 ( 402 mg ) として、全収率 80 % で、最終所望生成物を得た。FIA - MS m/e = 458.2 ( M + H )、456.3 ( M - H )。 30

## 【 0 5 6 8 】

( 実施例 1 4 8 )

## 【 0 5 6 9 】

## 【化 2 3 6】



40

## 工程 D :

ベンジル - ( 4 - 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } - シクロヘキサ - 3 - エニル ) - アミン ( 136 )

THF ( 5 mL ) 中の 1 - [ 5 - ( 4 - ベンジルアミノ - シクロヘキシル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] - 2 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - エタノン ( 150 mg、0.27 mmol、調製：下記参照 ) および t - ブトキシビス ( ジメチルアミノ ) メタン ( 0.27 mL、1.0 mmol、Bredereck 試薬 ) の混合 50

物を、60 で、2時間加熱した。その反応混合物を濃縮し、そして高真空下にて、0.5時間乾燥した。その残渣をエタノール(10 mL)に溶解し、ヒドロキシルアミン塩化水素(94 mg、1.35 mmol)および酢酸ナトリウム(1.62 mmol)と共に、2.5時間還流した。この混合物を濃縮し、飽和NaHCO<sub>3</sub>で懸濁し、そして濾過した。その固形物をクロマトグラフィーでさらに精製して、収率38.4%で、50 mgの所望生成物を得た。

【0570】

【数114-1】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.41 (s, NH), 8.86 (s, 1H), 8.85 (m, 2H, NH<sub>2</sub>), 8.45 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.5 (m, 6H), 7.32 (m, 2H), 5.98 (br.s, 1H), 4.28 (t, 2H), 3.39 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.4 (m, 4H), 1.79 (m, 1H). LC/MS: Rt 2.62 分間.; m/e 483.3 (M+H), 481.3 (M-H).

10

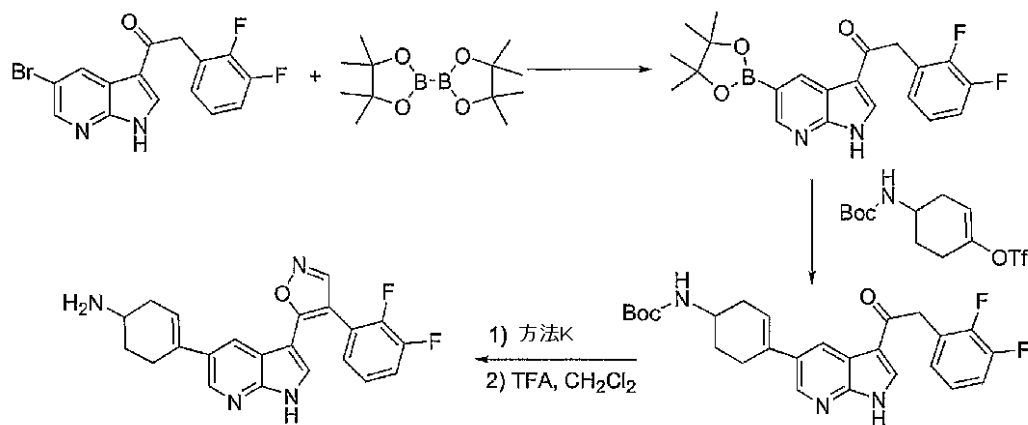
(実施例149)

4 - { 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } - シクロヘキサ - 3 - エニルアミン ( 137 )

20

【0571】

【化237】



30

1 - ( 5 - ブロモ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - 2 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - エタノン ( 1.053 g、3 mmol ) おわびビス ( ピナコラト ) ジボロン ( 840 mg、3.3 mmol ) の混合物、PdCl<sub>2</sub> ( PPh<sub>3</sub> )<sub>2</sub> ( 62 mg、0.15 mmol ) および KOAc ( 882 mg、9.0 mmol ) を、1,4 - ジオキサン ( 18 mL ) 中にて、80 、アルゴン下にて、3時間加熱し、次いで、濃縮した。その残渣を水に懸濁し、そして濾過すると、収率96%で、1.15 gの2 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 - [ 5 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] - エタノンが得られた。LC - MS : m / e = 399.3 ( M + H )、397.3 ( M - H )。

40

【0572】

DMF ( 15 mL ) および DMSO ( 6 mL ) の混合溶媒中の上記ボロン酸エステル ( 1.0 g、2.5 mmol )、トリフルオロ - メタンスルホン酸 4 - 第三級ブトキシカルボニルアミノ - シクロヘキサ - 1 - エニルエステル ( 690 mg、2.0 mmol、これは、( 4 - オキソ - シクロヘキシル ) - カルバミン酸第三級ブチルエステルから調製した ( Heterocycles 58 ( 2002 ) 471 - 504 ) ) の溶液に、2.0 M

50

Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 (2 ml、4 mmol) および PdCl<sub>2</sub> (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> を加えた。その混合物を脱気し、そして 80 で、アルゴン下にて、72 時間加熱し、次いで、高真空下にて濃縮して、DMF を除去した。その残渣を NaHCO<sub>3</sub> 水溶液に懸濁し、次いで、濾過した。その固形物を FC で精製して、白色固形物 (530 mg) として、収率 56 % で、(4 - {3 - [(2, 3 - ジフルオロ - フェニル) - アセチル] - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル} - シクロヘキサ - 3 - エニル) - カルバミン酸第三級ブチルエステルを得た。

【0573】

【数115】

LC-MS:

10

m/e = 468.4 (M+H), 466.4 (M-H). <sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>):  
13.41 (br.s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.09 (m, 3H), 6.24 (s, 1H), 4.56 (br. s, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.90 (br.s, 1H), 2.63 (m, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.28 (m, 1H), 1.49 (s, 9H).

上記カルバミン酸エステル (330 mg、0.7 mmol) を Bredock 試薬で処理し、続いて、ヒドロキシルアミン塩化水素 (一般方法 K による) で処理し、次いで、PFA で処理して、300 mg の最終生成物を得た。

20

【0574】

【数116】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.42 (s, 1H, NH), 8.86 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.90 (br.s, 3H, NH<sub>3</sub>), 7.80 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 5.94 (s, 1H), 3.36 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.75 (m, 1H)  
LC/MS: Rt 2.10 分間.; m/e 393.3 (M+H), 391.4 (M-H).

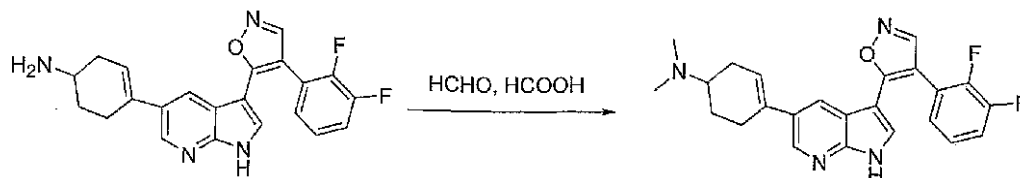
30

(実施例 150)

(4 - {3 - [4 - (2, 3 - ジフルオロ - フェニル) - イソキサゾール - 5 - イル] - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル} - シクロヘキサ - 3 - エニル) - ジメチル - アミン (138)

【0575】

【化238】



40

4 - {3 - [4 - (2, 3 - ジフルオロ - フェニル) - イソキサゾール - 5 - イル] - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル} - シクロヘキサ - 3 - エニルアミン (47.8 mg、0.12 mmol)、37 %ホルムアルデヒド (0.5 mL) およびギ酸 (1 mL) の混合物を、80 で、10 時間加熱した。その混合物を濃縮し、そして HPLC で精製して、収率 34.5 % で、17.3 mg のジアミン生成物を得た。

【0576】

## 【数 1 1 7】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.43 (s, 1H, NH), 9.48 (s, 1H, MsOH), 8.86 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.83 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.7-2.4 (m, 4H), 2.31 (s, 3H, MsOH), 2.22 (m, 1H), 1.75 (m, 1H). LC/MS: Rt 2.22 分間 .; m/e 421.4 (M+H), 419.4 (M-H).

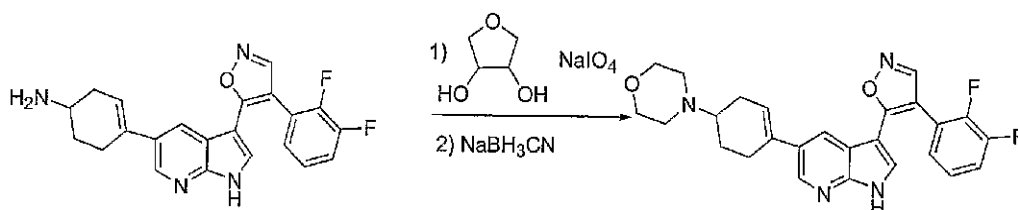
10

## (実施例 1 5 1)

3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 5 - ( 4 - モルホリン - 4 - イル - シクロヘキサ - 1 - エニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 1 3 9 )

## 【 0 5 7 7 】

## 【化 2 3 9】



20

1 , 4 - 無水エリスリトール ( 2 0 8 m g 、 2 m m o l ) の水溶液を、12 時間にわたって、過ヨウ素酸ナトリウム ( 4 0 0 m g 、 4 m m o l ) で処理し、4 - { 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } - シクロヘキサ - 3 - エニルアミン ( 5 0 m g 、 0 . 1 2 m m o l ) のメタノール ( 5 m L ) 溶液に移した。得られた溶液を、シアノホウ水素化ナトリウムで処理した。この反応が完結した後、TFAを加え、その混合物を濃縮し、そしてHPLCで精製して、収率36%で、モルホリン生成物 ( 2 0 m g ) を得た。

## 【 0 5 7 8 】

30

## 【数 1 1 8】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.43 (s, 1H, NH), 9.63 (br. s, MsOH), 8.86 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.51 (q, 1H), 7.34 (q, 1H), 7.29 (q, 1H), 5.99 (d, 1H), 4.05 (d, 2H), 3.72 (t, 2H), 3.56-3.48 (m, 3H), 3.18 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.32 (s, 3H, MsOH), 1.75 (ddd, 1H). LC/MS: Rt 2.22 分間 .; m/e 463.4 (M+H), 461.4 (M-H).

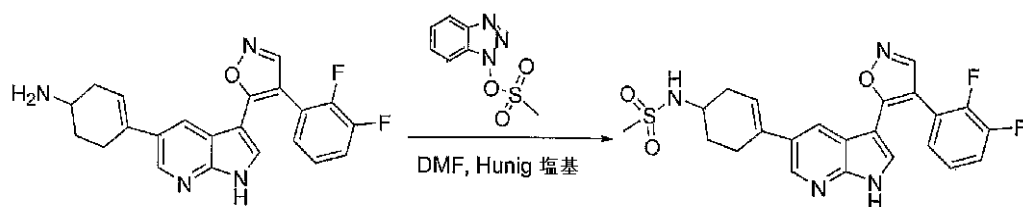
40

## (実施例 1 5 2)

N - ( 4 - { 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } - シクロヘキサ - 3 - エニル ) - メタンスルホンアミド ( 1 4 0 )

## 【 0 5 7 9 】

## 【化 2 4 0】



4 - { 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } - シクロヘキサ - 3 - エニルアミン ( 47 mg、0.12 mmol ) の DMF ( 2 mL ) 溶液に、メタンスルホン酸ベンゾトリアゾール - 1 - イルエステル ( 27 mg、0.13 mmol ) およびヒューニッヒ塩基 ( 10 滴 ) を加え、そして 1 時間撹拌した。TFA を加え、その反応混合物を HPLC で精製して、収率 46 % で、メタンスルホンアミド ( 25.9 mg ) を得た。

## 【 0 5 8 0 】

## 【数 1 1 9】

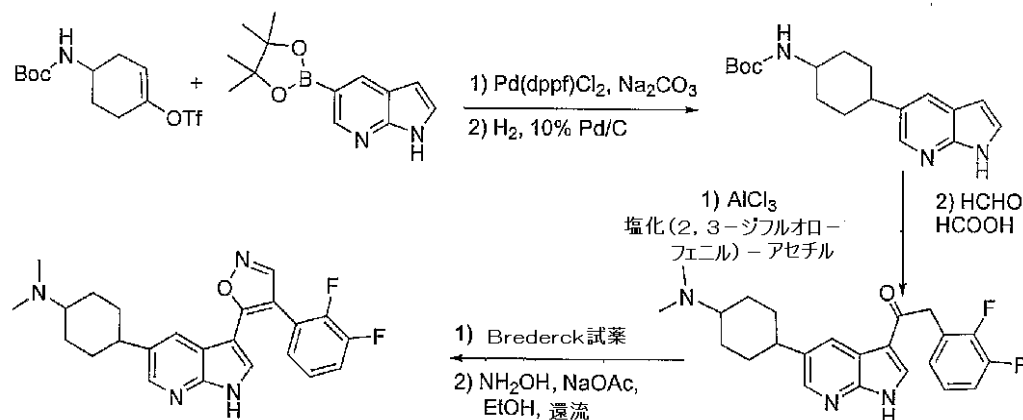
$^1\text{H}$  NMR ( 500 MHz, DMSO- $d_6$  )  $\delta$ : 12.42 (s, 1H, NH), 8.86 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.09 (br.s, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.46 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.7-2.4 (m, 3H), 2.39 (s, 3H, MeOH), 2.14 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.66 (m, 1H). LC/MS: Rt 3.38 分間.; m/e 471.3 (M+H), 469.3 (M-H).

## ( 実施例 1 5 3 )

( 4 - { 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } - シクロヘキシル ) - ジメチルアミン ( 141 )

## 【 0 5 8 1 】

## 【化 2 4 1】



DMF ( 20 mL ) 中のトリフルオロ - メタンスルホン酸 4 - 第三級ブトキシカルボニルアミノ - シクロヘキサ - 1 - エニルエステル ( 730 mg、20 mmol )、5 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 490 mg、20 mmol )、Pd ( dppf ) Cl<sub>2</sub> ( 80 mg ) および 2.0 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 3 mL、6 mmol ) の混合物を、80、N<sub>2</sub> 下にて、3 時間加熱し、次いで、濃縮した。その残渣を水に懸濁し、濾過し、その固形物を FC で精製して、収率 96 % で、[ 4 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン -

5 - イル) - シクロヘキサ - 3 - エニル] - カルバミン酸第三級ブチルエステル (600 mg) を得た。F I A - M S :  $m/e = 314.05$  (M + H)。E t O A c および M e O H (30 ml) の 1 : 1 混合溶媒中の上記 A シクロヘキセン (300 mg) および 10 % P d / C (200 mg) の懸濁液を、50 p s i の  $H_2$  下にて、20 時間振盪した。濾過すると、[4 - (1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - シクロヘキシル] - カルバミン酸第三級ブチルエステル (280 mg) が得られた。F I A - M S :  $m/e = 316.3$  (M + H)。

#### 【0582】

$CH_2Cl_2$  (15 mL) 中の [4 - (1 H - ピロロ [2, 3 - ] ピリジン - 5 - イル) - シクロヘキシル] - カルバミン酸第三級ブチルエステル (280 mg、0.88 mmol) および  $AlCl_3$  (612 mg、4.6 mmol) の混合物に、0 で、2, 3 - ジフルオロフェニル塩化アセチル (1.0 mmol) の  $CH_2Cl_2$  (3 mL) 溶液を滴下した。この添加後、その反応物を、0 で、1.5 時間攪拌した。この反応物に、メタノール (5 mL) を加えた。1 時間後、この反応物を蒸発させ、そして得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、収率 70.5 % で、1 - [5 - (4 - アミノ - シクロヘキシル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル] - 2 - (2, 3 - ジフルオロ - フェニル) - エタノン (229 mg) を得た。L C - M S :  $m/e = 370.3$  (M + H)、368.4 (M - H)。上記シクロヘキシルアミン (220 mg、0.60 mmol) を、80 で、15 時間にわたって、37 % ホルムアルデヒド (2 mL) およびギ酸 (4 mL) で処理した後、F C により、収率で、純粋な 2 - (2, 3 - ジフルオロ - フェニル) - 1 - [5 - (4 - ジメチルアミノ - シクロヘキシル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル] - エタノンを得た (167 mg)。L C - M S :  $m/e : 398.4$  (M + H)、396.4 (M - H)。

#### 【0583】

2 - (2, 3 - ジフルオロ - フェニル) - 1 - [5 - (4 - ジメチルアミノ - シクロヘキシル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル] - エタノン (200 mg、0.5 mmol) を B r e d e r e c k 試薬に続いてヒドロキシルアミンで処理することにより、方法 K に従って、収率 12.5 % で、最終所望生成物である (4 - 3 - [4 - (2, 3 - ジフルオロ - フェニル) - イソキサゾール - 5 - イル] - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - イル} - シクロヘキシル) - ジメチル - アミンを調製した。

#### 【0584】

#### 【数120】

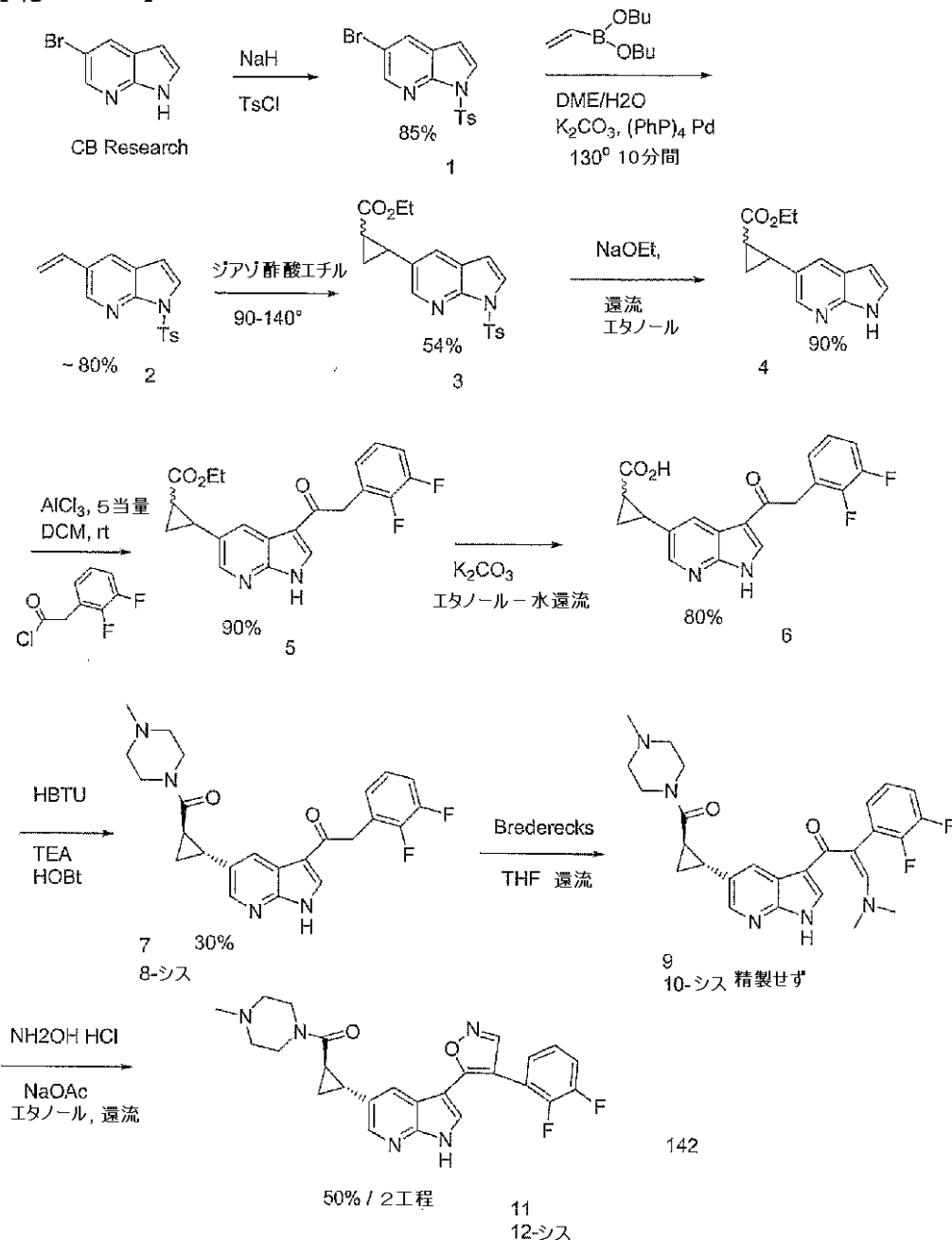
$^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.33 (s, 1H, NH), 9.39 (br. s, OH), 8.85 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 2.77 (s, 6H), 2.64 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.09 (d, 2H), 1.90 (d, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.45 (m, 2H)。

LC/MS: R<sub>t</sub> 2.10 分間 .;  $m/e$  423.4 (M+H), 421.5 (M-H)。

( I - 142 および I - 143 についてのスキーム )

#### 【0585】

## 【化 2 4 2】



## (実施例 154)

5 - シクロプロピルアゾインドール化合物についての実験：

2：

1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 5 - ビニル - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン 40

5 - ブロモ - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン、(300 mg、0.85 mmol)、ビニルボロン酸ジブチルエステル、(184 mg、1.0 mmol)、炭酸カリウム(420 mg、3.0 mmol)およびPd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>を、DME(3 mL)および水1 mL中にて、チューブ中で、窒素下にて混ぜ合わせ、そしてマイクロ波反応器にて、10分間にわたって、130℃まで加熱した。次いで、有機層を分離し、そして蒸発させた。その残渣をシリカクロマトグラフィー(溶離液：塩化メチレン)で精製して、215 mg(85%)の1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 5 - ビニル - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジンを得た。MS ES<sup>+</sup> 299.0。



## 【 0 5 8 6 】

3 :

2 - [ 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ] - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル :

1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 5 - ビニル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 2 0 0 m g 、 0 . 6 7 m m o l ) およびジアゾ酢酸エチル ( 7 3 0  $\mu$  L 、 7 . 0 m m o l ) を、キシレン 3 m L 中に、混ぜ合わせ、そして 3 0 分間にわたって、9 5 まで加熱し、次いで、4 時間にわたって、1 1 5 まで加熱した。真空下にて溶媒を蒸発させ、その残渣をシリカクロマトグラフィー ( 溶離液 : 塩化メチレン ) で精製して、シスおよびトランス混合物として、1 4 0 m g ( 5 0 % ) の 2 - [ 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ] - シクロプロパンカルボン酸エチルエステルを得た。MS ES + 3 8 5 . 3

10

4 :

2 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ) - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル :

2 - [ 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ] - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル ( 1 5 3 m g 、 0 . 4 m m o l ) をエタノール 2 m L に加え、そしてナトリウムエトキシド溶液 ( 約 2 . 6 8 M 、 3 0 0  $\mu$  L 、 0 . 8 m m o l ) を加えた。その混合物を、3 時間にわたって、7 0 まで加熱した。この混合物を室温まで冷却し、そして数 m L の飽和塩化アンモニウム溶液を加えた。この混合物をジクロロメタンで抽出し、そして有機層を蒸発させて除いて、8 5 m g のほぼ純粋な 2 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ) - シクロプロパンカルボン酸エチルエステルを得、これを、さらに精製することなく、使用した。MS ES + 2 3 1 . 1

20

5 :

2 - { 3 - [ ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

本書で先に記述した手順と類似の手順を使用して、2 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ) - シクロプロパンカルボン酸エチルエステルから、調製した。MS ES + 3 8 5 . 2

30

6 :

2 - { 3 - [ ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ) - シクロプロパンカルボン酸

2 - { 3 - [ ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル ( 1 3 0 m g 、 0 . 3 3 m m o l ) を、エタノール 1 m L および 1 0 % 炭酸カリウム溶液 1 m L に溶解した。その混合物を、約 1 6 時間にわたって、還流状態まで加熱した。次いで、その反応物を、6 N HCl で、pH 約 4 ~ 5 まで酸性化し、そしてジクロロメタンで抽出した。ほぼ純粋な 2 - { 3 - [ ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } - シクロプロパンカルボン酸を、次の工程で、さらに精製することなく、使用した。MS ES + 3 5 7

40

7 ( トランス ) および 8 ( シス ) :

2 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 - { 5 - [ 2 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボニル ) - シクロプロピル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } - エタノン

2 - { 3 - [ ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } - シクロプロパンカルボン酸、( 9 3 m g 、 0 . 2 6 m m o l ) を、DMF ( 1 m L ) 中に、DIEA ( 6 7 m g 、 0 . 5 2 m m o l ) および HBTU ( 1 1 3 m g 、 0 . 3 m m o l ) と混ぜ合わせ、そして室温で、約 1 5 分間撹拌した。次いで、N - メチルピペラジン ( 2 6 m g 、 0 . 2 6 m m o l ) を加え、その反応物を

50

、室温で、4時間攪拌した。このDMFを真空下にて蒸発させ、水を加え、その懸濁液をジクロロメタンで抽出した。真空下にて溶媒を蒸発させ、その残渣をシリカクロマトグラフィー（溶離液：5%メタノール/DCM）で精製して、トランス-2-（2,3-ジフルオロ-フェニル）-1-〔5-〔2-（4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル）-シクロプロピル〕-1H-ピロロ〔2,3-b〕ピリジン-3-イル〕-エタノン（35mg、Rf 0.5）およびそのシス異性体（16mg、Rf 0.3）を得た。

【0587】

9:

トランス-2-（2,3-ジフルオロ-フェニル）-3-ジメチルアミノ-1-〔5-〔2-（4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル）-シクロプロピル〕-1H-ピロロ〔2,3-b〕ピリジン-3-イル〕-プロペノン

10

本書で先に記述した手順と類似の手順を使用して、トランス-2-（2,3-ジフルオロ-フェニル）-1-〔5-〔2-（4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル）-シクロプロピル〕-1H-ピロロ〔2/3-b〕ピリジン-3-イル〕-エタノンから、トランス-2-（2,3-ジフルオロ-フェニル）-3-ジメチルアミノ-1-〔5-〔2-（4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル）-シクロプロピル〕-1H-ピロロ〔2,3-b〕ピリジン-3-イル〕-プロペノンを調製した。それを単離したが、精製せず、対応するイソオキサゾールに直接変換した。

【0588】

10:

20

シス-2-（2,3-ジフルオロ-フェニル）-3-ジメチルアミノ-1-〔5-〔2-（4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル）-シクロプロピル〕-1H-ピロロ〔2,3-b〕ピリジン-3-イル〕-プロペノン

本書で先に記述した手順と類似の手順を使用して、シス-2-（2,3-ジフルオロ-フェニル）-1-〔5-〔2-（4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル）-シクロプロピル〕-1H-ピロロ〔2,3-b〕ピリジン-3-イル〕-エタノンから、シス-2-（2,3-ジフルオロ-フェニル）-3-ジメチルアミノ-1-〔5-〔2-（4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル）-シクロプロピル〕-1H-ピロロ〔2,3-b〕ピリジン-3-イル〕-プロペノンを調製した。それを単離したが、精製せず、対応するイソオキサゾールに直接変換した。

30

【0589】

11:

トランス-（2-〔3-〔4-（2,3-ジフルオロ-フェニル）-イソキサゾール-5-イル〕-1H-ピロロ〔2,3-b〕ピリジン-5-イル〕-シクロプロピル）-（4-メチル-ピペラジン-1-イル）-メタノン（142）

本書で先に記述した手順と類似の手順を使用して、トランス-2-（2,3-ジフルオロ-フェニル）-3-ジメチルアミノ-1-〔5-〔2-（4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル）-シクロプロピル〕-1H-ピロロ〔2,3-b〕ピリジン-3-イル〕-プロペノンから、トランス-（2-3-〔4-（2,3-ジフルオロ-フェニル）-イソキサゾール-5-イル〕-1H-ピロロ〔2,3-b〕ピリジン-5-イル〕-シクロプロピル）-（4-メチル-ピペラジン-1-イル）-メタノン（142）を調製した。それを分取hplcで精製し、そのTFA塩として単離した。LC/MS: Rt 2.29分間; m/e 464.2 (M+H)。

40

【0590】

## 【数 1 2 1】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>)  $\delta$ : 8.60 (s, 1H),  
 8.22 (s, 1H), 7.80 (bs, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.35 (m, 1H),  
 7.25 (m, 2H), 4.8-4.4 (m, 2H), 3.6-3.0 (m, 6H), 2.95 (s, 3H),  
 2.6 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.35 (m, 1H).

1 2 :

シス - ( 2 - { 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 -  
 イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } - シクロプロピル ) - ( 4 -  
 メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - メタノン ( 1 4 3 )

10

本書で先に記述した手順と類似の手順を使用して、シス - 2 - ( 2 , 3 - ジフルオロ -  
 フェニル ) - 3 - ジメチルアミノ - 1 - { 5 - [ 2 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - カ  
 ルボニル ) - シクロプロピル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } - プ  
 ロペノンから、シス - ( 2 - 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾ  
 ール - 5 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } - シクロプロピル  
 ) - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - メタノン ( 1 4 3 ) を調製した。それを分  
 取 h p l c で精製し、その T F A 塩として単離した。L C / M S : R t 2 . 2 4 分間 ;  
 m / e 4 6 4 . 2 ( M + H )

20

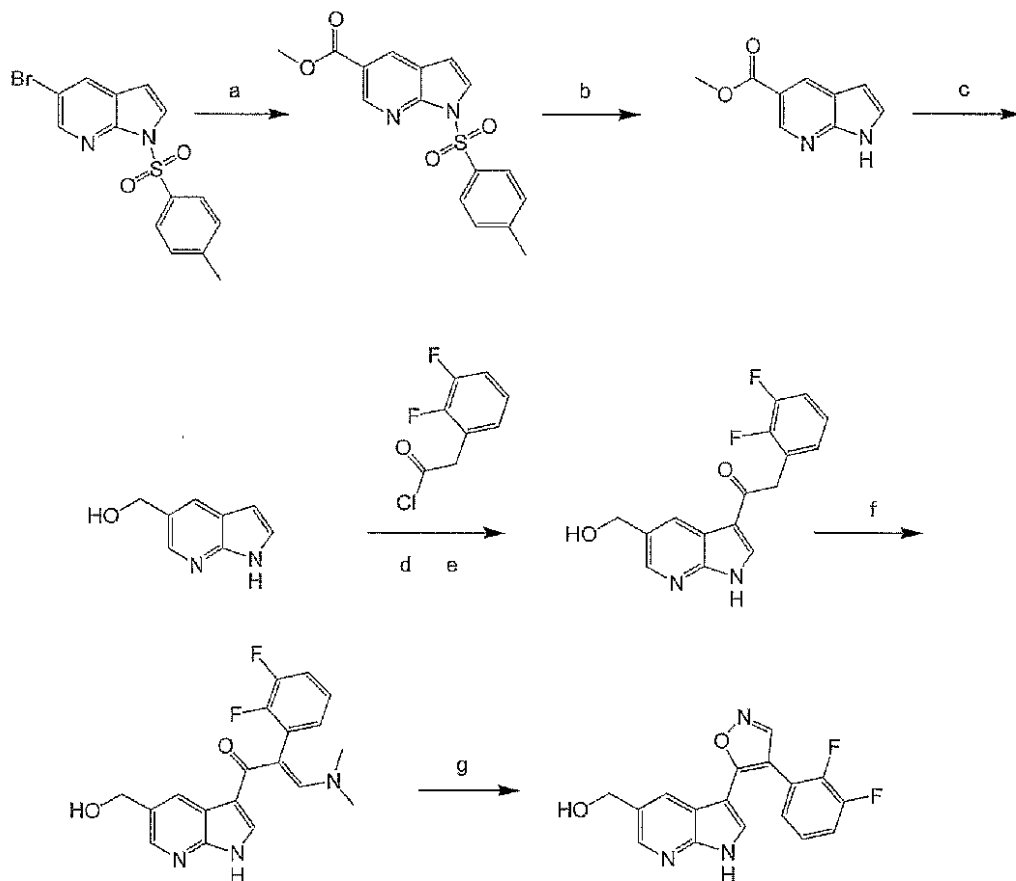
## 【 0 5 9 1 】

## 【数 1 2 2】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>)  $\delta$ : 8.65 (s, 1H),  
 8.25 (bs, 1H), 8.05 (bs, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.35 (m, 1H),  
 7.25 (m, 2H), 5.0-4.0 (m, 2H), 3.6-3.0 (m, 6H), 2.85 (bs, 3H),  
 2.75 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.45 (m, 1H).

## 【 0 5 9 2 】

## 【化 2 4 3】



10

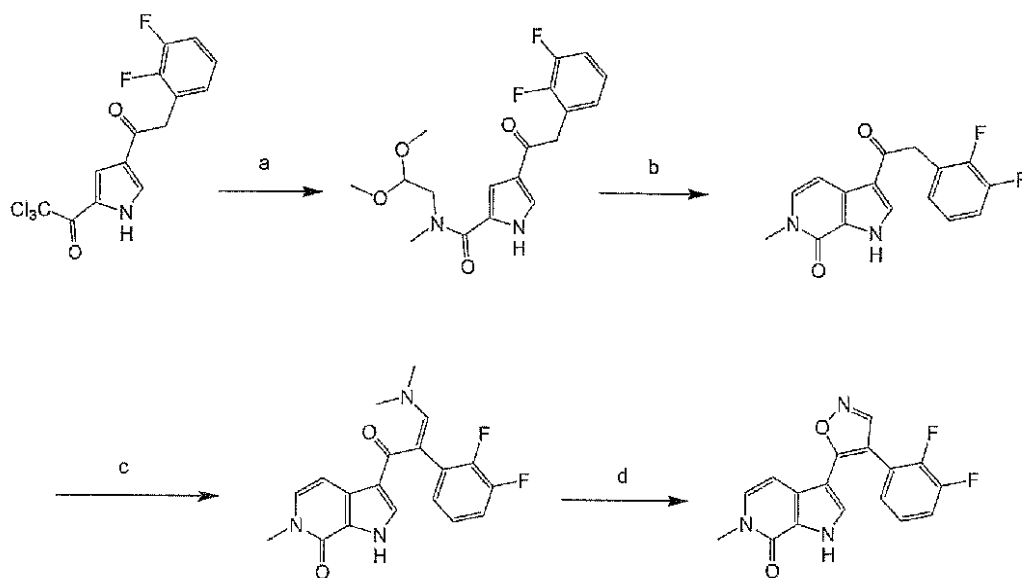
20

a)  $\text{CO}$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Ph}_3\text{P}$ 、 $\text{MeOH}$ 、 $\text{TEA}$ 、 $\text{DMF}$ ；b)  $\text{NaOMe}$  /  $\text{MeOH}$ ；c)  $\text{LAH}$ 、 $\text{THF}$  70；d)  $\text{AlCl}_3$  塩化メチレン；e) 1N  $\text{NaOH}$ 、メタノール；f) Brederick 試薬、 $\text{THF}$ 、80；g)  $\text{NH}_2\text{OH}$   $\text{HCl}$ 、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{THF}$  80

30

## 【 0 5 9 3】

## 【化 2 4 4】



40

a) 1) (2,2-ジメトキシ-エチル)-メチル-アミン、80、アセトニトリル；b)  $\text{Et}_2\text{O}$ 、 $\text{POCl}_3$ ；c) Brederick 試薬、 $\text{THF}$ 、80；d)  $\text{NH}_2\text{OH}$   $\text{HCl}$ 、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{THF}$  80

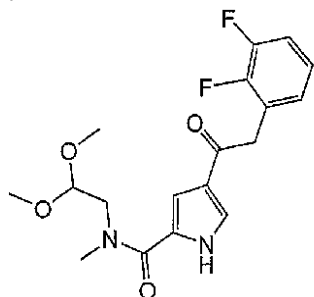
50

( 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 6 - メチル - 1 , 6 - ジヒドロ - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 - オンの調製 )

( 実施例 1 5 5 )

【 0 5 9 4 】

【 化 2 4 5 】



10

工程 A :

4 - [ ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチル ] - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 ( 2 , 2 - ジメトキシ - エチル ) - メチル - アミド

アセトニトリル中の 2 , 2 , 2 - トリクロロ - 1 - { 4 - [ ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチル ] - 1 H - ピロール - 2 - イル } - エタノン ( 3 0 0 m g 、 0 . 8 2 m m o l ) および ( 2 , 2 - ジメトキシ - エチル ) - メチル - アミン ( 1 1 6  $\mu$  L 、 0 . 9 0 0 m m o l ) を 5 時間加熱した。蒸発させると、2 9 9 m g ( 9 9 % ) の 4 - [ ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチル ] - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 ( 2 , 2 - ジメトキシ - エチル ) - メチル - アミドが得られた。

20

【 0 5 9 5 】

【 数 1 2 3 】

$^1\text{H}$  NMR (500

MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.1-9.9 (1H, vbs), 7.02 - 6.96 (5H,

cm), 4.51 (1H, s), 4.05 (2H, s) 3.59 (3H, bs),

3.39-3.36 (6H, s). LC/MS: Rt 3.13 分間 .; m/e 367.26

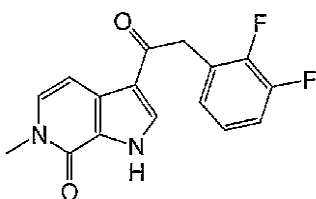
(M+H), 365.34 (M-H).

30

( 実施例 1 5 6 )

【 0 5 9 6 】

【 化 2 4 6 】



40

工程 B :

3 - [ ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチル ] - 6 - メチル - 1 , 6 - ジヒドロ - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 - オン

ジオキサン ( 5 0 m L ) 中の 4 - [ ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - アセチル ] - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 ( 2 , 2 - ジメトキシ - エチル ) - メチル - アミド ( 2 0 0 m g 、 0 . 5 5 m m o l ) に、0 で、 $\text{POCl}_3$  ( 5 0  $\mu$  L 、 0 . 5 5 m m o l ) を加えた。その反応溶液を 6 0 まで加熱し、そして 1 4 時間撹拌した。その反応物を水でクエンチし、そして酢酸エチルで抽出し、乾燥した (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ) 。フラッシュクロマトグラフィー ( 塩化メチレン / メタノール ) にかけると、6 7 m g ( 収率 4 1 % ) の表題化合物が得られた。

50

【 0 5 9 7 】

【 数 1 2 4 】

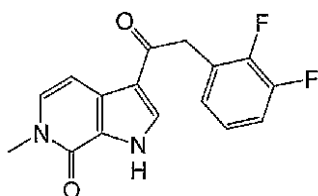
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.8 (1H, bs), 8.34-8.33 (1H, d), 7.66-7.65 (1H, m) 7.36-7.32 (2H, cm), 7.16-7.15 (2H, m), 6.94-6.92 (1H, d), 4.35 (2H, s) 3.52 (3H, bs). LC/MS: 2.61 分間 .; m/e 303.2 (M+H), 301.2 (M-H).

( 実施例 1 5 7 )

10

【 0 5 9 8 】

【 化 2 4 7 】



工程 C :

3 - [ 3 - ジメチルアミノ - 2 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 6 - メチル - 1 , 6 - ジヒドロ - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 - オン 20

THF ( 20 mL ) 中の 3 - [ ( 2 - フルオロ - フェニル ) - アセチル ] - 6 - メチル - 1 , 6 - ジヒドロ - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 - オン ( 67 mg、0 . 22 mmol ) に、Bredereck 試薬 ( 183  $\mu$ L、0 . 89 mmol ) を加え、その反応物を、一晚にわたって、80 まで加熱した。低真空下にて濃縮すると、赤色油状物が得られ、これを、得られたまま、使用した。

【 0 5 9 9 】

【 数 1 2 5 】

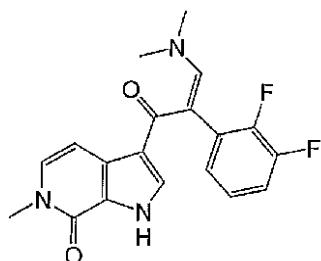
LC/MS: Rt 2.32 分間 .; m/e 330.3 ( $M^+$ -27),  $M^-$  256.3 (M-27) and Rt 2.60 m/e  $M^-$  329.3 (m-27).

30

( 実施例 1 5 8 )

【 0 6 0 0 】

【 化 2 4 8 】



40

3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 6 - メチル - 1 , 6 - ジヒドロ - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 - オン ( 144 )

テトラヒドロフラン ( 20 mL ) 中の 3 - [ 3 - ジメチルアミノ - 2 - ( 2 - フルオロ - フェニル ) - アクリロイル ] - 6 - メチル - 1 , 6 - ジヒドロ - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 - オン ( 79 mg、0 . 22 mmol ) に、炭酸水素ナトリウム ( 19 mg、0 . 0 . 27 mmol ) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 23 mg、0 . 27 mmol ) を加え、その混合物を、80 まで加熱した。5 時間後、p - トルエンスルホン酸 ( 触媒量 ) を加え、この反応混合物を、さらに 1 時間加熱した。その溶液を冷却し、酢酸工

50

チルで希釈し、ブラインで洗浄し、乾燥した ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。濃縮すると、琥珀色油状物が得られた。分取逆相クロマトグラフィーにかけると、3-[4-(2-フルオロ-フェニル)-イソキサゾール-5-イル]-6-メチル-1,6-ジヒドロ-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン (18.6 mg、収率 25%) が得られた。

【0601】

【数126】

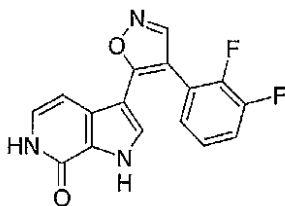
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.37 (1H, bs), 8.85 (1H, s), 7.655-7.650 (1H, d), 7.51-7.50 (1H, q), 7.39-7.37 (1H, d), 7.34-7.28 (2H, cm), 7.09-7.06 (2H, m). LC/MS: Rt 3.21分間.; m/e 328.1 (M+H), 326.2 (M-H).

10

(実施例 159)

【0602】

【化249】



20

3-[4-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-イソキサゾール-5-イル]-1,6-ジヒドロ-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン (145)

【0603】

【数127】

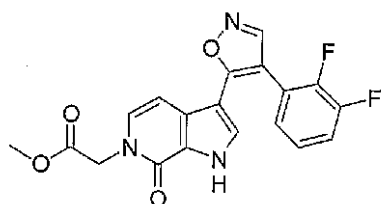
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.65 (s, 0.75H), 12.31 (s, 0.25H), 11.17 (br, 0.75H), 11.09 (br, 0.25H), 9.23 (s, 0.25H), 8.82 (0.75H), 7.50 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 6.68 (d, 0.25H), 6.42 (d, 0.75H). LC/MS: Rt 3.06 分間.; m/z 314.1 (M+H), 312.2 (M-H)

30

(実施例 160)

【0604】

【化250】



40

{ 3-[4-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-イソキサゾール-5-イル]-7-オキソ-1,7-ジヒドロ-ピロロ[2,3-c]ピリジン-6-イル } - 酢酸メチルエステル (146)

【0605】

## 【数 1 2 8】

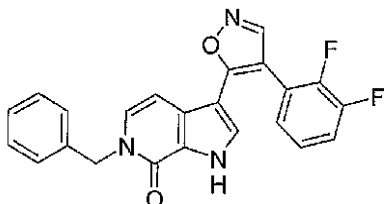
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.73 (1H, bs), 8.84 (1H, s), 7.51-7.49 (H, cm), 7.464-7.468 (1H, d), 7.35-7.28 (2H, cm), 7.27-7.26 (1H, d), 6.47-6.46 (1H, d), 4.80 (2H, s), 3.68 (3H, s). LC/MS:  $R_t$  3.21 分間.;  $m/z$  385.91 (M+H), 384.05 (M-H)

(実施例 1 6 1)

## 【0 6 0 6】

10

## 【化 2 5 1】



6 - ベンジル - 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 1 , 6 - ジヒドロ - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 - オン ( 1 4 7 )

## 【0 6 0 7】

20

## 【数 1 2 8 - 1】

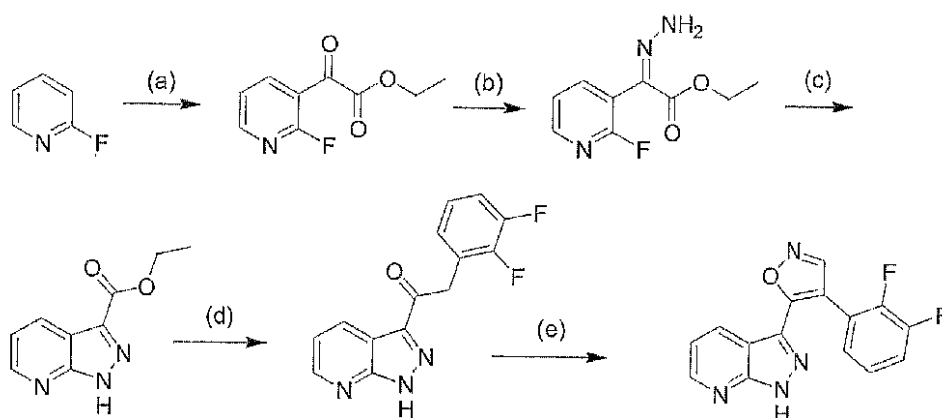
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.71 (1H, bs), 8.83 (1H, s), 7.53-7.47 (H, m), 7.44-7.43 (1H, d), 7.37-7.35 (1H, d), 7.34-7.24 (7H, cm), 6.49-6.47 (1H, d), 5.20 (1H, s). LC/MS:  $R_t$  4.0 分間.;  $m/z$  403.9 (M+H), 402.1 (M-H)

( 3 1 の調製 )

## 【0 6 0 8】

30

## 【化 2 5 2】



40

試薬および条件: (a) (i) LHMDs、THF - 78、(ii) シュウ酸ジエチル; (b)  $\text{H}_2\text{NNH}_2$ 、(i-PrO) $_4$ Ti、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (c) NMP、マイクロ波 (250、5分間); (d) LHMDs、2,3-ジフルオロ酢酸、THF、0; (e) (i) Brederick 試薬、THF、還流、(ii) ヒドロキシルアミン塩酸塩、NaOAc、THF、還流。

## 【0 6 0 9】

3 - ( 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェニル ) イソキサゾール - 5 - イル ) - 1 H - ピラ

50

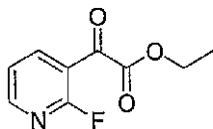


## ゾロ[3、4-b]ピリジン(31)

(実施例162)

【0610】

【化253】



工程A:

2-(2-フルオロピリジン-3-イル)-2-オキソ酢酸エチル

10

2-フルオロピリジン(1.0 mL、11.6 mmol)のTHF(30 mL)溶液に、-78℃で、窒素下にて、リチウムジイソプロピルアミドのTHF/ヘプタン/エチルベンゼン溶液を加えた。得られた溶液を1.5時間攪拌し、次いで、注射器を経由して、シュウ酸ジエチル(1.89 mL、13.9 mmol)を滴下した。30分後、得られた溶液をEtOAcで希釈し、そして飽和NH<sub>4</sub>Clで洗浄し、次いで、水で洗浄した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、そして真空下にて濃縮して、油状物を得た。クロマトグラフィー(20%~30% EtOAc:ヘキサン)にかけると、油状物として、0.68 g(収率30%)の2-(2-フルオロピリジン-3-イル)-2-オキソ酢酸エチルが得られた。

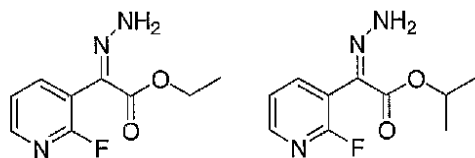
【0611】

20

(実施例163)

【0612】

【化254】



工程B:

30

(Z)-エチル-2-(2-フルオロピリジン-3-イル)-2-ヒドラゾノアセテートおよび

(Z)-イソプロピル-2-(2-フルオロピリジン-3-イル)-2-ヒドラゾノアセテート。

【0613】

2-(2-フルオロピリジン-3-イル)-2-オキソ酢酸エチル(1.8 g、9.14 mmol)のジクロロメタン(25 mL)溶液に、チタンイソプロポキシド(5.45 mL、18.3 mmol)およびヒドラジン(0.89 mL、18.3 mmol)を加えた。得られた黄色溶液を、室温で、2.5時間攪拌し、続いて、水(2 mL)を加えた。2.5時間後、その懸濁液をセライトで濾過し、そしてジクロロメタンで洗浄した。溶媒を濃縮すると、ワックス状固形物として、1.29 g以下の1:2混合物が得られた。

40

(Z)-エチル-2-(2-フルオロピリジン-3-イル)-2-ヒドラゾノアセテート LC-MS Rt 1.5分間 ES+(212)および

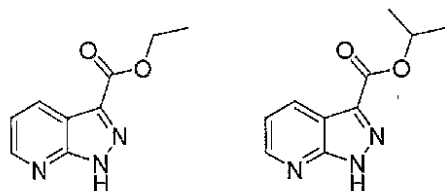
(Z)-イソプロピル-2-(2-フルオロピリジン-3-イル)-2-ヒドラゾノアセテート LC-MS Rt 2.0分間 ES+(226)。

【0614】

(実施例164)

【0615】

## 【化 2 5 5】



工程 C : 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 3 - カルボン酸エチル

( Z ) - エチル - 2 - ( 2 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 2 - ヒドラゾノアセテートおよび ( Z ) - イソプロピル - 2 - ( 2 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 2 - ヒドラゾノアセテートの 1 : 2 混合物 ( 1 . 0 1 g 、 4 . 9 6 m m o l ) の N M P ( 1 2 m L ) 溶液を、3つの 5 m L マイクロ波容器に分割し、次いで、250 で、5 分間加熱した。その反応物を合わせ、E t O A c および水で希釈し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、次いで、乾燥し ( M g S O <sub>4</sub> ) 、そして乾燥状態まで濃縮した。クロマトグラフィー ( S i O <sub>2</sub> 、 4 : 1 ~ 1 : 1 の E t O A c : ヘキサン ) にかけて、ピンク色固形物として、0 . 5 9 g ( 収率 6 5 % ) の以下の 2 : 1 混合物が得られた :

1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 3 - カルボン酸エチル L C - M S R t 2 . 1 分間 E S + ( 1 9 2 . 1 ) 、 E S - ( 1 9 0 . 1 ) および

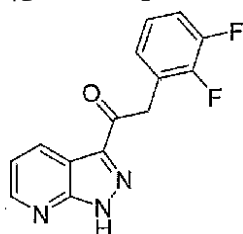
1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 3 - カルボン酸イソプロピル L C - M S R t 2 . 4 分間 E S + ( 2 0 6 . 1 ) 、 E S - ( 2 0 4 . 2 ) 。

## 【 0 6 1 6 】

( 実施例 1 6 5 )

## 【 0 6 1 7 】

## 【化 2 5 6】



工程 D :

2 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェニル ) - 1 - ( 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 3 - イル ) エタノン

2 , 3 - ジフルオロフェニル酢酸 ( 2 3 6 m g 、 1 . 4 m m o l ) の T H F 溶液に、0 で、リチウムビス - トリメチルシリルアミドの T H F 溶液 3 . 8 5 m L ( 3 . 8 5 m m o l ) を加えた。次いで、得られた溶液を、1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 3 - カルボン酸エチルおよび 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 3 - カルボン酸イソプロピル ( 1 0 4 m g 、 0 . 5 5 m m o l ) の 2 : 1 混合物の T H F 溶液に加えた。得られた混合物を、75 で、3 時間加熱した。その反応の進行は、T L C および H P L C でモニターし、そして飽和 N H <sub>4</sub> C l でクエンチし、E t O A c で希釈し、そして飽和 N a H C O <sub>3</sub> およびブラインで洗浄した。有機層を M g S O <sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮して、1 3 7 m g ( 収率 9 1 % ) の 2 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェニル ) - 1 - ( 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 3 - イル ) エタノンを得た。L C - M S R t = 3 . 3 分間 E S + ( 2 7 4 . 0 ) E S - ( 2 7 2 . 1 )

( 実施例 1 6 6 )

## 【 0 6 1 8 】

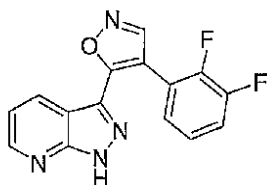
10

20

30

40

## 【化 2 5 7】



(3-(4-(2,3-ジフルオロフェニル)イソキサゾール-5-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン(31)の調製)

METHOD OF BREDERECKSに従って、2-(2,3-ジフルオロフェニル)-1-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル)エタノン(137 mg、0.5 mmol)を反応させて、112 mg(収率40%)の3-(4-(2,3-ジフルオロフェニル)イソキサゾール-5-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジンを得た。

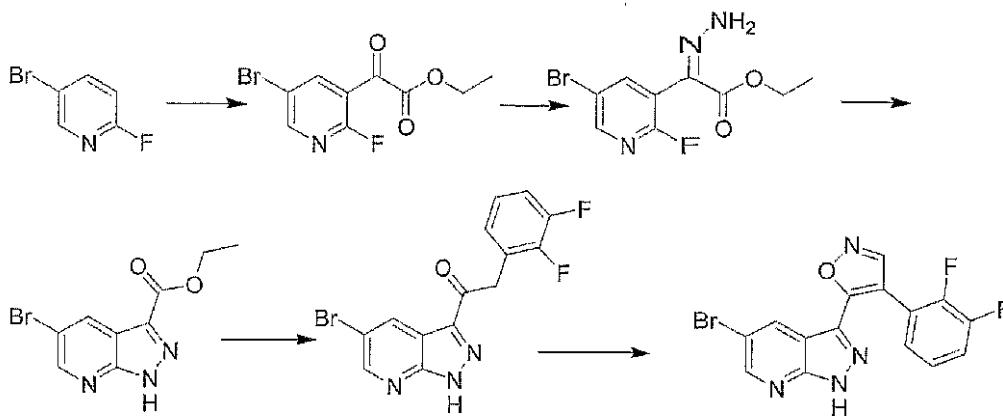
## 【0619】

## 【数129】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.75 (s, 1H), 8.60 (d, 2H), 8.46 (d, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H) and 7.22 (bm, 1H);  $^1\text{H}$  NMR (アセトン- $d_6$ )  $\delta$ : 8.81 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 1H) 8.66 (dd,  $J$  = 1.5 and 4.5 Hz, 1H) 8.48 (dd,  $J$  = 1.5 および 8.2 Hz, 1H) 7.57 (m, 1H) 7.39 (m, 2H) 7.28 (m, 1H). LC/MS Rt 3.30 分間.; m/e 299 (M+H), 297 (M-H)

## 【0620】

## 【化 2 5 8】



30

40

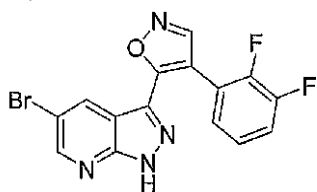
試薬および条件: (a) (i) LHMDs、THF - 78、(ii) シュウ酸ジエチル; (b)  $\text{H}_2\text{NNH}_2$ 、(i-PrO) $_4\text{Ti}$ 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (c) NMP、マイクロ波(250、5分間); (d) LHMDs、2,3-ジフルオロ酢酸、THF、0; (e) (i) BrederECK 試薬、THF、還流、(ii) ヒドロキシルアミン塩酸塩、NaOAc、THF、還流。

## 【0621】

(実施例167)

## 【0622】

## 【化 2 5 9】



5 - ブロモ - 3 - ( 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェニル ) イソキサゾール - 5 - イル )  
- 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ( 1 4 9 )

5 - ブロモ - 2 - フルオロピリジンで出発して、3 - ( 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェニル ) イソキサゾール - 5 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジンの調製について記述した方法に従って、5 - ブロモ - 3 - ( 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェニル ) イソキサゾール - 5 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジンを調製した。 10

## 【 0 6 2 3 】

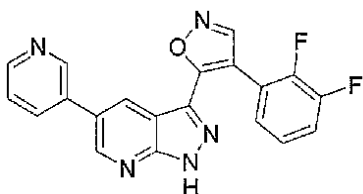
## 【数 1 3 0】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 14.59 (s, 1H),  
9.05 (s, 1H), 8.74 (d, 1H,  $J$  = 2.0 Hz), 8.52 (d, 1H,  $J$  =  
2.0 Hz), 7.55-7.50 (m, 2H) and 7.34-7.30 ppm (m, 1H).  
LC/MS Rt 4.0 分間 .; m/e 377 (M+H) 375 (M-H) 20

## ( 実施例 1 6 8 )

## 【 0 6 2 4 】

## 【化 2 6 0】



3 - ( 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェニル ) イソキサゾール - 5 - イル ) - 5 - ( ピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ( 1 5 0 ) 30

METHOD FOR SUZUKI COUPLINGに従って、3 - ( 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェニル ) イソキサゾール - 5 - イル ) - 5 - ( ピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジンを調製し、3 . 8 m g ( 収率 1 3 % ) を得た。

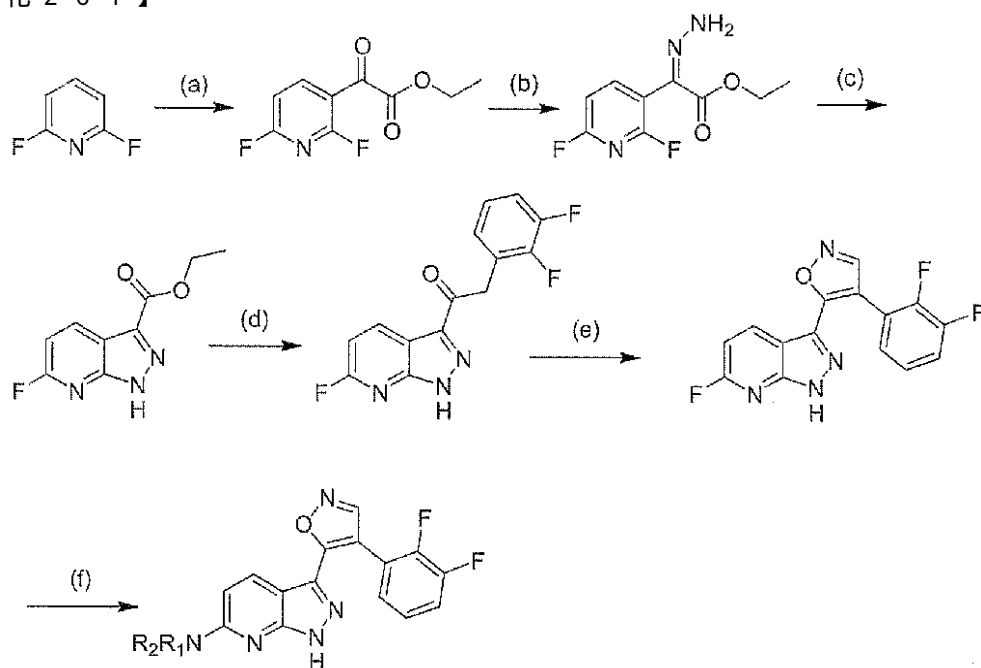
## 【 0 6 2 5 】

## 【数 1 3 1】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 14.52 (s, 1H),  
9.07 (s, 1H), 9.03 (d,  $J$  = 2.05 Hz, 2H), 8.68 (d,  $J$  = 4.63  
Hz, 1H), 8.59 (d,  $J$  = 1.89 Hz, 1H), 8.29 (d,  $J$  = 7.76 Hz,  
1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), and  
7.35-7.31 ppm (m, 1H). LC/MS Rt 2.5 分間 .; m/e  
376 (M+H), 374 (M-H) 40

## 【 0 6 2 6 】

## 【化 2 6 1】



10

試薬および条件：(a) (i) LHMDs、THF、 $-78^{\circ}\text{C}$ 、(ii) シュウ酸ジエチル；(b)  $\text{H}_2\text{NNH}_2$  / (i-PrO) $_4$ Ti、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ；(c) NMP、マイクロ波 (250、5 分間)；(d) LHMDs、2,3-ジフルオロ酢酸、THF、0；(e) (i) Brederick 試薬、THF、還流、(ii) ヒドロキシルアミン塩酸塩、NaOAc、THF、還流；(f)  $\text{HNR}_1\text{R}_2$ 、NMP。

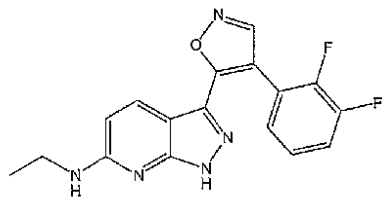
20

## 【0 6 2 7】

(実施例 169)

## 【0 6 2 8】

## 【化 2 6 2】



30

{ 3 - [ 4 - ( 2, 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3, 4 - b ] ピリジン - 6 - イル } - エチル - アミン ( 30 ) :

## 【0 6 2 9】

## 【数 1 3 2】

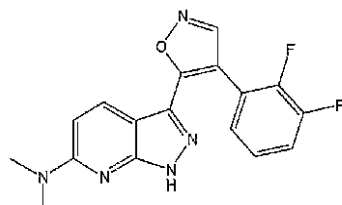
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, アセトン- $d_6$ )  $\delta$ : 1.2 (t, 3H), 3.5 (q, 2H オーバーラップ d-溶媒), 6.6 (d, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.7 (s, 1H). LC/MS:  $R_t$  3.3 分間.;  $m/e$  342 (M+H), 340.2 (M-H).

40

(実施例 170)

## 【0 6 3 0】

## 【化 2 6 3】



{ 3 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 6 - イル } - ジメチル - アミン ( 3 2 ) :

## 【 0 6 3 1】

## 【数 1 3 3】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, アセトン)  $\delta$ : 3.2 (s, 6H),  
6.8 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.6 (t, 1H),  
8.1 (d, 1H), 8.7 (s, 1H). LC/MS: Rt 3.6 分間 .; m/e  
342 (M+H), 340.1 (M-H)

## ( 実施例 1 7 1 )

( c - M e t の阻害についての  $K_i$  の決定 )

標準的な共役酵素系を使用して、c - M e t キナーゼ活性を阻害する化合物の能力について、化合物をスクリーニングした ( F o x ら , P r o t e i n S c i . 1 9 9 8 , 7 , 2 2 4 9 ) 。 1 0 0 m M H E P E S ( p H 7 . 5 ) 、 1 0 m M M g C l <sub>2</sub> 、 2 5 m M N a C l 、 3 0 0  $\mu$  M N A D H 、 1 m M D T T および 1 . 5 % D M S O を含む溶液中で、反応を実施した。上記アッセイにおける最終基質濃度は、2 0 0  $\mu$  M A T P ( S i g m a C h e m i c a l s , S t L o u i s , M O ) および 1 0  $\mu$  M ポリ G l u T y r ( S i g m a C h e m i c a l C o m p a n y , S t . L o u i s ) であった。反応を、3 0 および 8 0 n M c - M e t にて実施した。共役酵素系の成分の最終濃度は、2 . 5 m M ホスホエノールピルビン酸塩、3 0 0  $\mu$  M N A D H 、 3 0  $\mu$  g / m l ピルビン酸キナーゼ、および 1 0  $\mu$  g / m l 乳酸デヒドロゲナーゼであった。

## 【 0 6 3 2】

A T P を除いて上に列挙した全ての試薬および本発明の試験化合物を含む、アッセイ用ストック緩衝液を調製した。0 . 0 0 6  $\mu$  M ~ 1 2 . 5  $\mu$  M の範囲の最終濃度にて 5  $\mu$  l の本発明の試験化合物を含む 9 6 ウェルプレート中で、アッセイ用ストック緩衝液 ( 1 7 5  $\mu$  l ) を、3 0 にて 1 0 分間インキュベートした。代表的には、娘プレートにおいて本発明の試験化合物を D M S O 溶液で ( 1 0 m M の化合物ストックからの ) 連続希釈物を調製することにより、1 2 点の滴定をおこなった。2 0  $\mu$  l の A T P ( 最終濃度 2 0 0  $\mu$  M ) を添加することにより、反応を開始した。1 0 分間にわたって、3 0 にて M o l e c u l a r D e v i c e s S p e c t r a m a x プレートリーダー ( S u n n y v a l e , C A ) を使用して、反応速度を得た。インヒビター濃度の関数として速度データから、 $K_i$  値を決定した。

## 【 0 6 3 3】

本発明の化合物は、c - M e t のインヒビターであることが見出された。化合物 1 、化合物 2 、化合物 3 7 、化合物 3 8 、化合物 4 0 、化合物 4 2 、化合物 4 3 、化合物 4 4 、化合物 4 6 、化合物 4 8 、化合物 4 9 、化合物 5 3 、化合物 5 7 、化合物 5 8 、化合物 5 9 、化合物 6 0 、化合物 6 1 、化合物 6 2 、化合物 6 3 、化合物 6 4 、化合物 6 5 、化合物 6 6 、化合物 6 7 、化合物 6 8 、化合物 6 9 、化合物 7 0 、化合物 7 1 、化合物 7 2 、化合物 7 3 、化合物 7 4 、化合物 7 5 、化合物 7 6 、化合物 7 7 、化合物 7 8 、化合物 7 9 、化合物 8 1 、化合物 8 2 、化合物 8 3 、化合物 8 4 、化合物 8 5 、化合物 8 6 、化合物 8 7 、化合物 8 8 、化合物 8 9 、化合物 9 0 、化合物 9 1 、化合物 9 2 、化合物 9 3 、化合物 9 4 、化合物 9 5 、化合物 9 6 、化合物 9 7 、化合物 9 8 、化合物 9 9 、化合物 1

10

20

30

40

50

02、化合物105、化合物106、化合物109、化合物110、化合物112、化合物113、化合物114、化合物115、化合物116、化合物117、化合物118、化合物119、化合物120、化合物121、化合物122、化合物123、化合物124、化合物129、化合物130、化合物131、化合物133、化合物135、化合物136、化合物137、化合物138、化合物139、化合物140、化合物141、化合物142、化合物149、化合物153、化合物154、および化合物155は、 $0.2 \mu\text{M}$ 未満の $K_i$ 値を有した。化合物31、化合物35、化合物39、化合物41、化合物45、化合物55、化合物103、化合物104、化合物108、化合物111、化合物132、化合物134、化合物143、化合物144、および化合物148は、 $0.2 \mu\text{M} \sim 1.0 \mu\text{M}$ 未満の $K_i$ 値を有した。化合物11、化合物29、化合物30、化合物32、化合物36、化合物47、化合物51、化合物52、化合物54、化合物56、化合物80、化合物100、化合物101、化合物107、化合物143、化合物145、化合物146、化合物147、化合物151、および化合物152は、 $1.0 \mu\text{M} \sim 12.5 \mu\text{M}$ の $K_i$ 値を有した。

10

#### 【0634】

(実施例172)

(GSK-3阻害アッセイ)

標準的な共役酵素系を使用して、GSK-3 (AA 1-420) 活性を阻害する本発明の化合物の能力について、その化合物をスクリーニングした (Foxら, Protein Sci. 1998, 7, 2249)。100 mM HEPES (pH 7.5)、10 mM  $\text{MgCl}_2$ 、25 mM NaCl、300  $\mu\text{M}$  NADH、1 mM DTT および 1.5% DMSOを含む溶液中で、反応を実施した。アッセイにおける最終基質濃度は、20  $\mu\text{M}$  ATP (Sigma Chemicals, St Louis, MO) および 300  $\mu\text{M}$  ペプチド (American Peptide, Sunnyvale, CA) であった。反応を、30 および 20 nM GSK-3b にて実施した。共役酵素系の成分の最終濃度は、2.5 mM ホスホエノールピルビン酸塩、300  $\mu\text{M}$  NADH、30  $\mu\text{g}/\text{ml}$  ピルビン酸キナーゼ、および 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  乳酸デヒドロゲナーゼであった。

20

#### 【0635】

ATPを除いて上に列挙した全ての試薬および本発明の試験化合物を含む、アッセイ用ストック緩衝液を調製した。 $0.002 \mu\text{M} \sim 30 \mu\text{M}$ の範囲の最終濃度にて5  $\mu\text{l}$ の本発明の試験化合物を含む96ウェルプレート中で、アッセイ用ストック緩衝液 (175  $\mu\text{l}$ ) を、30 にて10分間インキュベートした。代表的には、娘プレートにおいて本発明の試験化合物をDMSO溶液で (10 mMの化合物ストックからの) 連続希釈物を調製することにより、12点の滴定をおこなった。20  $\mu\text{l}$ のATP (最終濃度20  $\mu\text{M}$ ) を添加することにより、反応を開始した。10分間にわたって、30 にてMolecular Devices Spectramaxプレートリーダー (Sunnyvale, CA) を使用して、反応速度を得た。インヒビター濃度の関数として速度データから、 $K_i$  値を決定した。

30

#### 【0636】

本発明の化合物は、GSK3を阻害することが見出された。化合物63、化合物64、化合物67、化合物68、化合物69、化合物70、化合物72、化合物82、化合物86、化合物90、化合物97、化合物98、化合物99、化合物106、化合物109、化合物113、化合物114、化合物133、化合物135、化合物137、化合物138、化合物139、化合物140、化合物141、化合物149、および化合物155は、 $0.2 \mu\text{M}$ 未満の $K_i$ 値を有した。化合物36、化合物37、化合物38、化合物43、化合物44、化合物49、化合物53、化合物57、化合物58、化合物59、化合物60、化合物61、化合物62、化合物65、化合物66、化合物71、化合物76、化合物77、化合物78、化合物79、化合物81、化合物83、化合物84、化合物88、化合物89、化合物92、化合物93、化合物94、化合物96、化合物105、化合

40

50

物 1 1 0、化合物 1 1 2、化合物 1 1 5、化合物 1 1 6、化合物 1 1 7、化合物 1 1 8、化合物 1 1 9、化合物 1 3 2、化合物 1 3 4、化合物 1 3 6、化合物 1 4 2、および化合物 1 4 5 は、 $0.2 \mu\text{M} \sim 1.0 \mu\text{M}$  未満の  $K_i$  値を有した。化合物 1、化合物 2、化合物 2 9、化合物 3 3、化合物 3 4、化合物 3 5、化合物 3 9、化合物 4 0、化合物 4 1、化合物 4 2、化合物 4 5、化合物 4 6、化合物 4 7、化合物 4 8、化合物 5 2、化合物 5 5、化合物 7 5、化合物 8 0、化合物 8 5、化合物 8 7、化合物 9 1、化合物 9 5、化合物 1 0 2、化合物 1 0 3、化合物 1 0 4、化合物 1 0 8、化合物 1 1 1、化合物 1 4 3、化合物 1 4 8、化合物 1 5 0、化合物 1 5 1、化合物 1 5 3、および化合物 1 5 4 は、 $1.0 \sim 12.5 \mu\text{M}$  の  $K_i$  値を有した。

**【0637】**

10

(実施例 173)

(JAK3 阻害アッセイ)

G. R. Brown ら, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, vol. 10, pp 575 - 579 により記載される方法により、以下の様式で JAK3 の化合物の阻害をアッセイした。事前に 4 にてポリ (Glu、Ala、Tyr) (6:3:1) で被覆し、次いでリン酸緩衝化生理食塩水および 0.005% Tween (PBST) で洗浄した Maxisorb プレートに、2 mM ATP、5 mM  $\text{MgCl}_2$  および化合物の DMSO 溶液を添加した。JAK 酵素により反応を開始し、そのプレートを 60 分間 30 にてインキュベートした。次いで、プレートを、PBST で洗浄し、100 mL の HRP 連結 4 G10 抗体を添加し、そしてプレートを 90 分間 30 にてインキュベートした。そのプレートを PBST でもう一度洗浄し、100 mL の TMB 溶液を添加し、そしてそのプレートを、さらに 30 分間 30 にてインキュベートした。硫酸 (1 M で 100 mL) を添加して反応を停止し、そのプレートを 450 nm で読み出し、分析のための光学密度を得て  $\text{IC}_{50}$  値を決定した。

20

**【0638】**

本発明の化合物は、JAK3 を阻害することが見出された。化合物 3 7、化合物 3 8、化合物 4 1、化合物 4 3、化合物 4 8、化合物 4 9、化合物 5 7、化合物 5 8、化合物 5 9、化合物 6 5、化合物 6 6、化合物 6 7、化合物 6 8、化合物 7 0、化合物 7 1、化合物 7 3、化合物 7 5、化合物 7 6、化合物 7 7、化合物 7 9、化合物 8 2、化合物 8 3、化合物 8 4、化合物 8 6、化合物 8 7、化合物 8 8、化合物 9 0、化合物 9 1、化合物 9 2、化合物 9 3、化合物 9 4、化合物 9 5、化合物 9 6、化合物 9 8、化合物 9 9、化合物 1 0 5、化合物 1 3 3、化合物 1 3 5、化合物 1 3 6、化合物 1 3 7、化合物 1 3 8、化合物 1 3 9、化合物 1 4 0、化合物 1 5 3、化合物 1 5 4、および化合物 1 5 5 は、 $0.2 \mu\text{M}$  未満の  $K_i$  値を有した。化合物 1、化合物 2、化合物 3 5、化合物 3 9、化合物 4 2、化合物 4 4、化合物 4 6、化合物 4 7、化合物 5 1、化合物 5 3、化合物 5 6、化合物 6 1、化合物 6 3、化合物 6 4、化合物 6 9、化合物 7 4、化合物 7 8、化合物 8 1、化合物 8 5、化合物 9 7、化合物 1 0 6、化合物 1 0 9、化合物 1 1 0、化合物 1 1 6、化合物 1 1 8、化合物 1 2 4、化合物 1 2 9、化合物 1 3 0、化合物 1 3 4、化合物 1 4 1、化合物 1 4 2、化合物 1 4 5、および化合物 1 4 9 は、 $0.2 \sim 1.0 \mu\text{M}$  未満の  $K_i$  値を有した。化合物 3 1、化合物 3 4、化合物 3 6、化合物 4 0、化合物 4 5、化合物 5 0、化合物 5 2、化合物 5 5、化合物 6 0、化合物 6 2、化合物 7 2、化合物 8 0、化合物 1 0 2、化合物 1 0 3、化合物 1 0 4、化合物 1 0 8、化合物 1 1 1、化合物 1 1 2、化合物 1 1 3、化合物 1 1 4、化合物 1 1 5、化合物 1 1 7、化合物 1 1 9、化合物 1 2 0、化合物 1 2 1、化合物 1 2 2、化合物 1 2 3、化合物 1 3 1、化合物 1 3 2、化合物 1 4 3、化合物 1 4 4、化合物 1 5 0、および化合物 1 5 2 は、 $1.0 \sim 12.5 \mu\text{M}$  の  $K_i$  値を有した。

30

40

**【0639】**

(実施例 174)

(SYK 酵素アッセイ)

標準的な共役酵素系を使用して、SYK を阻害する化合物の能力について、その化合物

50



をスクリーニングした (Foxら, Protein Sci. 1998, 7, 2249)。100 mM HEPES (pH 7.5)、10 mM MgCl<sub>2</sub>、25 mM NaCl、1 mM DTTおよび1.5% DMSO中で、反応を実施した。アッセイにおける最終基質濃度は、200 μM ATP (Sigma chemical Co.)および4 μM ポリGlu-Tyrペプチド (Sigma Chemical Co.)であった。アッセイを、30 および200 nM SYKにて実施した。共役酵素系の成分の最終濃度は、2.5 mM ホスホエノールピルビン酸塩、300 μM NADH、30 μg/ml ピルビン酸キナーゼ、および10 μg/ml 乳酸デヒドロゲナーゼであった。  
【0640】

SYK、DTTおよび本発明の目的の試験化合物を除いて上に列挙した全ての試薬を含む、アッセイ用ストック緩衝液を調製した。56 μlの試験反応物を、96ウェルプレートに入れ、次に、本発明の試験化合物 (化合物の最終濃度 30 μM) を含む1 μlの2 mM DMSOストックを添加した。プレートを、約10分間30 にて前もってインキュベートし、10 μlの酵素 (最終濃度25 nM) を添加することにより、反応を開始した。5分間の読み取り時間にわたって、30 にてBioRad Ultramarkプレートリーダー (Hercules, CA) を使用して、反応速度を得た。本発明の化合物についてのK<sub>i</sub> 値を、標準的な方法に従い決定した。

【0641】

本発明の化合物は、SYKを阻害することが見出された。化合物1、化合物43、化合物67、化合物68、化合物70、化合物77、化合物86、化合物90、化合物99、化合物135、および化合物155は、0.2~1.0 μM未満のK<sub>i</sub> 値を有した。化合物29、化合物35、化合物37、化合物38、化合物41、化合物42、化合物44、化合物61、化合物65、化合物71、化合物73、化合物76、化合物82、化合物84、化合物88、化合物91、化合物93、化合物98、化合物106、化合物133、および化合物134は、1.0~12.5 μMのK<sub>i</sub> 値を有した。

【0642】

(実施例175)

(KDR酵素アッセイ)

標準的な共役酵素系を使用して、KDRを阻害する本発明の化合物の能力について、その化合物をスクリーニングした (Foxら, Protein Sci. (1998), 7, 2249)。200 mM HEPES 7.5、10 mM MgCl<sub>2</sub>、25 mM NaCl、1 mM DTTおよび1.5% DMSOの混合物中で、アッセイを実施した。アッセイにおける最終基質濃度は、300 μM ATP (Sigma Chemicals) および10 μM ポリE4Y (Sigma) であった。アッセイを、37 および30 nM KDRにて実施した。共役酵素系の成分の最終濃度は、2.5 mM ホスホエノールピルビン酸塩、200 μM NADH、30 μg/ml ピルビン酸キナーゼ、および10 μg/ml 乳酸デヒドロゲナーゼであった。

【0643】

ATPおよび目的の試験化合物を除いて上に列挙した全ての試薬を含む、アッセイ用ストック緩衝液を調製した。177 μlのストック緩衝液を96ウェルのプレートに入れ、次に、試験化合物を含む3 μlの2 mM DMSOストック (化合物の最終濃度 30 μM) を添加した。プレートを、約10分間37 にて前もってインキュベートし、20 μlのATP (最終濃度300 μM) を添加することにより、反応を開始した。5分間の読み取り時間にわたって、37 にてMolecular Devicesプレートリーダー (Sunnyvale, CA) を使用して、反応速度を得た。アッセイ混合物、および試験化合物を含まずにDMSOを含む標準ウェルに対して、50%を超える阻害を示す化合物を、滴定してIC<sub>50</sub> を決定した。

【0644】

本発明の試験化合物はKDRを阻害することが見出された。化合物48、化合物49、化合物58、化合物65、化合物66、化合物67、化合物68、化合物69、化合物7

0、化合物71、化合物77、化合物78、化合物79、化合物80、化合物81、化合物82、化合物83、化合物84、化合物86、化合物88、化合物89、化合物90、化合物93、化合物94、化合物96、化合物97、化合物98、化合物99、化合物133、化合物137、化合物138、化合物140、化合物149、化合物154、および化合物155は、 $0.2 \mu\text{M}$ 未満の $K_i$ 値を有した。化合物2、化合物35、化合物37、化合物38、化合物40、化合物42、化合物43、化合物44、化合物45、化合物46、化合物53、化合物55、化合物56、化合物57、化合物59、化合物61、化合物75、化合物76、化合物87、化合物91、化合物92、化合物95、化合物104、化合物105、化合物106、化合物109、化合物110、化合物112、化合物113、化合物114、化合物116、化合物117、化合物118、化合物119、化合物135、化合物136、化合物139、化合物142、化合物148、化合物150、および化合物153は、 $0.2 \sim 1.0 \mu\text{M}$ 未満の $K_i$ 値を有した。化合物1、化合物31、化合物36、化合物39、化合物41、化合物47、化合物51、化合物62、化合物63、化合物64、化合物73、化合物74、化合物85、化合物86、化合物102、化合物111、化合物115、化合物132、化合物134、および化合物141は、 $1.0 \sim 12.5 \mu\text{M}$ の $K_i$ 値を有した。

#### 【0645】

(実施例176)

(FLT-3の阻害)

放射性フィルタ結合アッセイ (radio metric filter-binding assay) を使用してFLT-3活性を阻害する本発明の化合物の能力について、その化合物をスクリーニングした。このアッセイは、基質ポリ (Glu、Try) 4:1 (pE4Y) への $^3\text{H}$ の取り込みをモニタリングする。 $100 \text{ mM}$  HEPES (pH 7.5)、 $10 \text{ mM}$   $\text{MgCl}_2$ 、 $25 \text{ mM}$  NaCl、 $1 \text{ mM}$  DTT、 $0.01\%$  BSAおよび $2.5\%$  DMSOを含む溶液中で、反応を実施した。アッセイにおける最終基質濃度は、 $90 \mu\text{M}$  ATPおよび $0.5 \text{ mg/mL}$  pE4Y (両方ともSigma Chemicals, St Louis, Mo) であった。化合物の最終濃度は、一般に $0.01$ と $5 \mu\text{M}$ との間である。代表的には、試験化合物の $10 \text{ mM}$  DMSOストックからの連続希釈物の調製により、12点の滴定を行った。室温で反応を実施した。

#### 【0646】

2種類のアッセイ溶液を調製した。溶液1は、 $100 \text{ mM}$  HEPES (pH 7.5)、 $10 \text{ mM}$   $\text{MgCl}_2$ 、 $25 \text{ mM}$  NaCl、および $1 \text{ mg/mL}$  pE4Y、 $180 \mu\text{M}$  ATP (各反応のために $0.3 \mu\text{Ci}$ の $[\text{ } ^3\text{H}] \text{ATP}$ を含む) を含む。溶液2は、 $100 \text{ mM}$  HEPES (pH 7.5)、 $10 \text{ mM}$   $\text{MgCl}_2$ 、 $25 \text{ mM}$  NaCl、 $2 \text{ mM}$  DTT、 $0.02\%$  BSAおよび $3 \text{ nM}$  FLT-3を含む。96ウェルプレート上で各々 $50 \mu\text{L}$ の溶液1と $2.5 \text{ mL}$ の試験化合物とを混合することにより、アッセイを行った。この反応を、溶液2を使用して開始した。20分間室温にてインキュベーション後、 $0.4 \text{ mM}$  ATPを含む $50 \mu\text{L}$ の $20\%$  TCAを使用して、反応を停止した。次いで、反応物の全量を、フィルタープレートに移し、 $5\%$  TCAを用いてHarvester 9600 (TOMTEC, Hamden, CT) により洗浄した。 $^3\text{H}$ のpE4Yへの取り込みの量を、Packard TopCount Microplate Scintillation Counter (Meriden, CT) により分析した。このデータを、Prism softwareを使用して校正し、 $\text{IC}_{50}$ または $K_i$ を得た。

#### 【0647】

本発明の化合物は、FLTを阻害することが見出された。化合物38、化合物57、化合物59、化合物65、化合物68、化合物70、化合物71、化合物76、化合物77、化合物79、化合物82、化合物84、化合物86、化合物87、化合物90、化合物91、化合物92、化合物93、化合物94、化合物95、化合物98、化合物99、化合物105、化合物133、化合物134、化合物137、化合物138、化合物139

、化合物 140、化合物 142、化合物 149、化合物 153 および化合物 155 は、 $0.2 \mu\text{M}$  未満の  $K_i$  値を有した。化合物 1、化合物 43、化合物 46、化合物 47、化合物 48、化合物 49、化合物 53、化合物 58、化合物 61、化合物 62、化合物 63、化合物 64、化合物 66、化合物 69、化合物 73、化合物 75、化合物 78、化合物 81、化合物 85、化合物 96、化合物 103、化合物 106、化合物 109、化合物 110、化合物 112、化合物 115、化合物 116、化合物 117、化合物 118、化合物 119、化合物 132、化合物 136、化合物 141、化合物 143、および化合物 154 は、 $0.2 \sim 1.0 \mu\text{M}$  未満の  $K_i$  値を有した。化合物 2、化合物 31、化合物 34、化合物 36、化合物 39、化合物 41、化合物 42、化合物 44、化合物 45、化合物 54、化合物 55、化合物 56、化合物 60、化合物 72、化合物 74、化合物 80、化合物 83、化合物 102、化合物 104、化合物 108、化合物 111、化合物 144、および化合物 152 は、 $1.0 \sim 12.5 \mu\text{M}$  の  $K_i$  を有した。

10

#### 【0648】

(実施例 177)

(FMS の阻害)

放射性フィルタ結合アッセイを使用して FMS 活性を阻害する本発明の化合物の能力について、その化合物をスクリーニングした。このアッセイは、基質ポリ (Glu、Try) 4:1 (pE4Y) への  $^3\text{P}$  の取り込みをモニタリングする。 $100 \text{ mM}$  HEPES (pH 7.5)、 $10 \text{ mM}$   $\text{MgCl}_2$ 、 $25 \text{ mM}$  NaCl、 $1 \text{ mM}$  DTT、 $0.01\%$  BSA および  $2.5\%$  DMSO を含む溶液中で、反応を実施した。アッセイにおける最終基質濃度は、 $90 \mu\text{M}$  ATP および  $0.5 \text{ mg/mL}$  pE4Y (両方とも Sigma Chemicals, St Louis, MO) であった。化合物の最終濃度は、一般に  $0.01 \mu\text{M}$  と  $5 \mu\text{M}$  との間である。代表的には、試験化合物の  $10 \text{ mM}$  DMSO ストックからの連続希釈物の調製により、12 点の滴定を行った。室温で反応を実施した。

20

#### 【0649】

2 種類のアッセイ溶液を調製した。溶液 1 は、 $100 \text{ mM}$  HEPES (pH 7.5)、 $10 \text{ mM}$   $\text{MgCl}_2$ 、 $25 \text{ mM}$  NaCl、 $1 \text{ mg/mL}$  pE4Y、および  $180 \mu\text{M}$  ATP (各反応のために  $0.3 \mu\text{Ci}$  の  $[\text{-}^3\text{P}] \text{ATP}$  を含む) を含む。溶液 2 は、 $100 \text{ mM}$  HEPES (pH 7.5)、 $10 \text{ mM}$   $\text{MgCl}_2$ 、 $25 \text{ mM}$  NaCl、 $2 \text{ mM}$  DTT、 $0.02\%$  BSA および  $3 \text{ nM}$  FMS を含む。96 ウェルプレート上で各々  $50 \mu\text{L}$  の溶液 1 と  $2.5 \text{ mL}$  の試験化合物とを混合することにより、アッセイを行う。この反応を、溶液 2 を使用して開始する。20 分間室温にてインキュベーションした後、 $0.4 \text{ mM}$  ATP を含む  $50 \mu\text{L}$  の  $20\%$  TCA を使用して、反応を停止する。次いで、反応物の全量を、フィルタープレートに移し、 $5\%$  TCA を用いて Harvester 9600 (TOMTEC, Hamden, CT) により洗浄する。 $^3\text{P}$  の pE4Y への取り込みの量を、Packard TopCount Microplate Scintillation Counter (Meriden, CT) により分析した。このデータを、Prism software を使用して校正し、 $\text{IC}_{50}$  または  $K_i$  を得た。

30

40

#### 【0650】

(実施例 178)

(c-KIT の阻害)

放射性フィルタ結合アッセイを使用して c-KIT 活性を阻害する本発明の化合物の能力について、その化合物をスクリーニングする。このアッセイは、基質ポリ (Glu、Try) 4:1 (pE4Y) への  $^3\text{P}$  の取り込みをモニタリングする。 $100 \text{ mM}$  HEPES (pH 7.5)、 $10 \text{ mM}$   $\text{MgCl}_2$ 、 $25 \text{ mM}$  NaCl、 $1 \text{ mM}$  DTT、 $0.01\%$  BSA および  $2.5\%$  DMSO を含む溶液中で、反応を実施する。アッセイにおける最終基質濃度は、 $700 \mu\text{M}$  ATP および  $0.5 \text{ mg/mL}$  pE4Y (両方とも Sigma Chemicals, St Louis, MO) であった。化合物

50

の最終濃度は、一般に  $0.01 \mu\text{M}$  と  $5 \mu\text{M}$  との間である。代表的には、試験化合物の  $10 \text{ mM}$  DMSOストックからの連続希釈物の調製により、12点の滴定を行った。室温で反応を実施した。

#### 【0651】

2種類のアッセイ溶液を調製した。溶液1は、 $100 \text{ mM}$  HEPES ( $\text{pH } 7.5$ )、 $10 \text{ mM}$   $\text{MgCl}_2$ 、 $25 \text{ mM}$  NaCl、 $1 \text{ mg/ml}$  pE4Y、および  $1.4 \text{ mM}$  ATP (各反応のために  $0.5 \mu\text{Ci}$  の [ $^{33}\text{P}$ ] ATPを含む)を含む。溶液2は、 $100 \text{ mM}$  HEPES ( $\text{pH } 7.5$ )、 $10 \text{ mM}$   $\text{MgCl}_2$ 、 $25 \text{ mM}$  NaCl、 $2 \text{ mM}$  DTT、 $0.02\%$  BSAおよび  $25 \text{ nM}$  c-KITを含む。96ウェルプレート上で各々  $33 \mu\text{L}$  の溶液1と  $1.65 \mu\text{L}$  の試験化合物とを混合することにより、アッセイを行った。この反応を、 $33 \mu\text{L}$  の溶液2を使用して開始した。20分間室温にてインキュベーションした後、 $0.2 \text{ mM}$  ATPを含む  $50 \mu\text{L}$  の  $10\%$  TCAを使用して、反応を停止した。次いで、反応物の全量を、フィルタープレートに移し、 $5\%$  TCAを用いてHarvester 9600 (TOMTEC, Hamden, CT)により洗浄した。 $^{33}\text{P}$  のpE4yへの取り込みの量を、Packard TopCount Microplate Scintillation Counter (Meriden, CT)により分析した。このデータを、Prism softwareを使用して校正し、 $\text{IC}_{50}$  または  $K_i$  を得た。

10

#### 【0652】

本発明の化合物は、c-KITを阻害することが見出された。化合物1、化合物38、化合物43、化合物49、化合物53、化合物57、化合物59、化合物61、化合物65、化合物67、化合物68、化合物69、化合物70、化合物71、化合物72、化合物73、化合物76、化合物77、化合物78、化合物82、化合物83、化合物84、化合物85、化合物86、化合物87、化合物88、化合物90、化合物91、化合物92、化合物93、化合物94、化合物95、化合物96、化合物99、化合物105、化合物106、化合物109、化合物110、化合物114、化合物129、化合物130、化合物131、化合物135、化合物136、化合物137、化合物138、化合物139、化合物140、化合物141、化合物142、化合物149、化合物153、および化合物155は、 $0.2 \mu\text{M}$  未満の  $K_i$  値を有した。化合物40、化合物46、化合物48、化合物55、化合物60、化合物62、化合物108、化合物111、化合物112、化合物113、化合物115、化合物116、化合物117、化合物118、化合物119、化合物120、化合物121、化合物122、化合物123、化合物124、化合物および化合物144は、 $0.2 \sim 1.0 \mu\text{M}$  未満の  $K_i$  値を有した。

20

30

#### 【0653】

(実施例179)

(AUR-2の阻害)

標準的な共役酵素アッセイを使用して、AUR-2を阻害する本発明の化合物の能力について、その化合物をスクリーニングした(Foxら, (1998) Protein Sci. 7, 2249)。 $0.1 \text{ M}$  HEPES ( $\text{pH } 7.5$ )、 $10 \text{ mM}$   $\text{MgCl}_2$ 、 $1 \text{ mM}$  DTT、 $25 \text{ mM}$  NaCl、 $2.5 \text{ mM}$  ホスホエノールピルビン酸塩、 $300 \text{ mM}$  NADH、 $30 \text{ mg/ml}$  ピルビン酸キナーゼ、 $10 \text{ mg/ml}$  乳酸デヒドロゲナーゼ、 $40 \text{ mM}$  ATP および  $800 \mu\text{M}$  ペプチド(LRRASLG, American Peptide, Sunnyvale, CA)を含むアッセイストック緩衝液に、本発明の化合物のDMSO溶液を加えて、 $30 \mu\text{M}$  の最終濃度にする。得られた混合物を、30℃にて10分間インキュベートする。 $10 \mu\text{L}$  のAurora-2ストック溶液を加えて、アッセイ中で  $70 \text{ nM}$  の最終濃度を得ることにより、反応を開始した。BioRad Ultramarqueプレートリーダー(Hercules, CA)を使用して、30℃にて5分間の読み取り時間にわたって、 $340 \text{ nm}$  における吸収をモニタリングすることにより、反応速度を得る。インヒビター濃度の関数として、その速度データから、 $K_i$  値を決定する。

40

50

## 【0654】

本発明の化合物は、AUR-2を阻害することが見出された。化合物37、化合物44、化合物49、化合物57、化合物59、化合物65、化合物68、化合物70、化合物71、化合物76、化合物86、化合物87、化合物90、化合物92、化合物93、化合物94、化合物95、化合物96、化合物98、化合物99および化合物153は、0.2  $\mu$ M未満の $K_i$ 値を有した。化合物1、化合物2、化合物38、化合物42、化合物43、化合物46、化合物47、化合物48、化合物58、化合物75、化合物82、化合物83、化合物91、化合物134、および化合物145は、0.2 ~ 1.0 M未満の $K_i$ 値を有した。

## 【0655】

(実施例180)

(TAK-1阻害アッセイ)

放射性フィルタ結合アッセイを使用してTAK1Aキナーゼ活性を阻害する本発明の化合物の能力について、その化合物をスクリーニングした。緩衝液A (100 mM HEPES (pH 7.5)、10 mM  $MgCl_2$ )、25 mM NaCl、2 mM DTT、および1.5% DMSOを含む溶液において、反応を実施した。アッセイにおける最終基質濃度は、50  $\mu$ M ATP (50 Ci/molの最終比活性についての非標識ATP (Sigma Chemicals, St. Louis, Mo)と、 $^3^3P$ -標識ATP (PerkinElmer Life Sciences, Boston, MA)との混合物)、および12  $\mu$ M ウシミエリン塩基性タンパク質 (MBP, Vertex Pharmaceuticals, Cambridge, MA)であった。20 nM TAK1A-TAB融合タンパク質を使用して周囲温度(約20 )にて、反応を実施した。これらの条件下で、反応の程度(extent)は、2時間の間、時間とともに線形的であった。

## 【0656】

本発明の試験化合物(DMSO中1  $\mu$ L)を、96ウェルプレート中で47  $\mu$ Lの最終濃度でATPおよび緩衝液Aと合わせた。代表的には、0.046  $\mu$ M ~ 3.37  $\mu$ Mの範囲の最終濃度について、娘プレート中にて本発明の試験化合物をDMSO溶液で(10 mMの化合物ストックからの)連続希釈物を調製することにより、6点の滴定をおこなった。TAK1A-TAB融合体(Sugita, T.ら, Biochem. Biophys. Res. Comm. 2002, 297, 1277-1281に記載される)、MBP、緩衝液A、NaCl、およびDTTからなる20  $\mu$ Lの酵素ストック溶液を添加することにより、反応を開始した。2時間周囲温度にて、反応を進行させ、次いで、等量の10%トリクロロ酢酸中の10 mM非標識ATPにより、クエンチした。クエンチした反応物の110  $\mu$ Lのアリコートを、Multiscreen PH フィルタープレート(Millipore, Billerica, MA)に移し、周囲温度にて一晚(代表的には、16 ~ 20時間)インキュベートした。インキュベーションに続いて、フィルタープレートを、改良した(modified)Biotek Elx405プレート洗浄器を使用して、150  $\mu$ Lの5%トリクロロ酢酸のアリコートで3回洗浄した。Microscint 20のシンチレーション流体(PerkinElmer)の70  $\mu$ Lアリコートを、各ウェルに追加し、次いで、プレートをシールしてTop Count NXT microplateシンチレーション計数器(PerkinElmer)で読み取った。インヒビター濃度の関数として、この速度データから $K_i$ 値を決定した。

## 【0657】

本発明の化合物は、TAK-1を阻害することが見出された。化合物68、化合物70、化合物71、化合物110、化合物135、化合物136、化合物137、化合物138、化合物140、および化合物155は、0.2  $\mu$ M未満の $K_i$ 値を有した。化合物48、化合物49、化合物53、化合物61、化合物69、化合物77、化合物78、化合物79、化合物84、化合物97、化合物98、化合物99、化合物106、化合物109、化合物115、化合物116、化合物117、化合物118、化合物133、化合物

10

20

30

40

50

139、化合物141、および化合物142は、 $0.2 \sim 1.0 \mu\text{M}$ 未満の $K_i$ 値を有した。化合物46、化合物62、化合物72、化合物111、化合物112、化合物113、化合物114、および化合物119は、 $1.0 \sim 12.5 \mu\text{M}$ の $K_i$ 値を有した。

【0658】

本発明者らは、本発明の多くの実施形態を記載する一方で、本発明者らの基本的な実施例は、本発明の化合物および方法を利用する他の実施形態を提供するために、改変され得ることが明らかである。従って、本発明の範囲は、実施例により代表される特定の実施形態ではなく、添付の特許請求の範囲により規定されるべきである。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No.  
 PCT/US2004/029094

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 C07D471/04 C07D487/04 C07D413/04 C07D413/14 A61K31/437 A61K31/5025 A61K31/519 A61P35/00 A61P37/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/004492 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED; BEMIS, GUY; GAO, HUI; HARRINGTON) 16 January 2003 (2003-01-16) claims 1-33	1-43
A	WO 02/102800 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED; MOON, YOUNG, CHOON; GREEN, JEREMY) 27 December 2002 (2002-12-27) claims 1-21	1-43
A	WO 01/12621 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED; GREEN, JEREMY; BEMIS, GUY; GRILLO) 22 February 2001 (2001-02-22) claims 1-24	1-43
	----- -/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *I* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *G* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 11 March 2005		Date of mailing of the international search report 30/03/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Kyriakou, G

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/US2004/029094

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/083668 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED; HARRINGTON, EDMUND) 24 October 2002 (2002-10-24) claims 1-28 -----	1-43
A	WO 02/10158 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 7 February 2002 (2002-02-07) claims 1-23 -----	1-43



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2004/029094

**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Although claims 25-43 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

T/US2004/029094

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03004492	A	16-01-2003	CA 2452603 A1	16-01-2003
			EP 1417205 A1	12-05-2004
			JP 2004536114 T	02-12-2004
			WO 03004492 A1	16-01-2003
			US 2003171389 A1	11-09-2003
WO 02102800	A	27-12-2002	CA 2450769 A1	27-12-2002
			EP 1399440 A1	24-03-2004
			MX PA03011652 A	31-05-2004
			WO 02102800 A1	27-12-2002
			US 2004009996 A1	15-01-2004
WO 0112621	A	22-02-2001	AU 6909600 A	13-03-2001
			BR 0013551 A	17-06-2003
			CA 2381882 A1	22-02-2001
			CN 1378541 A	06-11-2002
			CZ 20020534 A3	17-07-2002
			EP 1218369 A1	03-07-2002
			HU 0300340 A2	28-06-2003
			NO 20020713 A	12-04-2002
			SK 3572002 A3	02-07-2002
			WO 0112621 A1	22-02-2001
			US 2003149051 A1	07-08-2003
			US 2005026967 A1	03-02-2005
			ZA 200201248 A	20-02-2003
			JP 2003531103 T	21-10-2003
WO 02083668	A	24-10-2002	CA 2443234 A1	24-10-2002
			EP 1377572 A1	07-01-2004
			JP 2005500261 T	06-01-2005
			MX PA03009257 A	29-01-2004
			WO 02083668 A1	24-10-2002
WO 0210158	A	07-02-2002	AT 284885 T	15-01-2005
			AU 9370201 A	13-02-2002
			BR 0112965 A	08-07-2003
			CA 2417277 A1	07-02-2002
			CN 1444581 A	24-09-2003
			CZ 20030555 A3	17-03-2004
			DE 60107857 D1	20-01-2005
			WO 0210158 A2	07-02-2002
			EP 1307447 A2	07-05-2003
			HU 0301431 A2	28-08-2003
			JP 2004505078 T	19-02-2004
			MX PA03000695 A	04-06-2003
			NO 20030328 A	22-01-2003
			NZ 523462 A	24-09-2004
			US 2002188018 A1	12-12-2002
			US 2002052397 A1	02-05-2002
			ZA 200300216 A	08-04-2004

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.

F I

テーマコード ( 参考 )

<b>A 6 1 K 31/422 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 K 31/437</b>	
<b>A 6 1 K 31/4439 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 K 31/422</b>	
<b>A 6 1 K 31/444 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 K 31/4439</b>	
<b>A 6 1 K 31/4545 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 K 31/444</b>	
<b>A 6 1 K 31/496 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 K 31/4545</b>	
<b>A 6 1 K 31/506 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 K 31/496</b>	
<b>A 6 1 K 31/5377 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 K 31/506</b>	
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 K 31/5377</b>	
<b>A 6 1 P 29/00 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 P 43/00</b>	<b>1 1 1</b>
<b>A 6 1 P 37/02 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 P 43/00</b>	<b>1 0 5</b>
<b>A 6 1 P 37/06 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 P 29/00</b>	
<b>A 6 1 P 25/00 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 P 37/02</b>	
<b>A 6 1 P 9/00 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 P 37/06</b>	
<b>A 6 1 P 19/08 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 P 25/00</b>	
<b>A 6 1 P 1/16 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 P 9/00</b>	
<b>A 6 1 P 31/12 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 P 19/08</b>	
<b>A 6 1 P 7/00 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 P 1/16</b>	
<b>A 6 1 P 3/10 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 P 31/12</b>	
<b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 P 7/00</b>	
<b>A 6 1 P 35/04 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 P 3/10</b>	
<b>A 6 1 P 11/06 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 P 35/00</b>	
<b>A 6 1 P 37/08 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 P 35/04</b>	
<b>A 6 1 P 25/28 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 P 11/06</b>	
<b>A 6 1 P 25/16 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 P 37/08</b>	
<b>A 6 1 P 25/14 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 P 25/28</b>	
<b>A 6 1 P 31/18 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 P 25/16</b>	
<b>A 6 1 P 21/04 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 P 25/14</b>	
<b>A 6 1 P 9/10 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 P 31/18</b>	
<b>A 6 1 P 17/14 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 P 21/04</b>	
<b>A 6 1 P 13/12 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 P 9/10</b>	
<b>A 6 1 P 3/14 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 P 17/14</b>	
<b>A 6 1 P 31/22 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 P 13/12</b>	
<b>A 6 1 P 17/06 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 P 3/14</b>	
<b>A 6 1 P 19/10 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 P 31/22</b>	
<b>A 6 1 P 19/02 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 P 17/06</b>	
<b>A 6 1 P 35/02 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 P 9/10</b>	<b>1 0 1</b>
	<b>A 6 1 P 19/10</b>	
	<b>A 6 1 P 19/02</b>	
	<b>A 6 1 P 29/00</b>	<b>1 0 1</b>
	<b>A 6 1 P 35/02</b>	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100062409

弁理士 安村 高明

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 アロノフ, アレックス

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 7 2 , ウォータータウン, サーキット レーン  
1 3

(72)発明者 ロウファー, デイビッド ジェイ.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 7 5 , ストウ, テイラー ロード 2 5 4

(72)発明者 リ, パン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 7 4 , アーリントン, ミスティック ビュー テ  
ラス 1 5

(72)発明者 トムリンソン, ロナルド シー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 7 6 , サドバリー, インターベイル ロード 1  
5

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 CC51 DD06 EE01

4C065 AA04 BB04 BB05 CC01 DD02 DD03 EE02 HH01 HH04 HH05

JJ01 JJ02 JJ03 JJ08 KK05 LL01 PP03 PP06 PP10 PP12

PP13 PP15 PP16

4C072 MM02

4C086 AA01 AA02 AA03 BC67 CB05 CB11 GA07 GA08 GA09 MA01

MA04 NA14 ZA01 ZA02 ZA16 ZA18 ZA36 ZA45 ZA51 ZA59

ZA75 ZA81 ZA89 ZA92 ZA94 ZA96 ZA97 ZB07 ZB08 ZB11

ZB13 ZB15 ZB21 ZB26 ZB27 ZB33 ZC02 ZC19 ZC21 ZC35